Hans Much,

Die

Immunitätswissenschaft

WÜRZBURG
Curt Kabitzsch (A. Stuber's Verlag)

22102091963

Med
K16360

much

DIE
IMMUNITÄTSWISSENSCHAFT

Eine kurz gefasste Übersicht über die
Immunotherapie und -Diagnostik
für praktische Ärzte und
Studierende.

VON

Dr. HANS MUCH

OBERARZT AM EPPENDORFER KRANKENHAUSE.

Mit 5 Tafeln und 6 Abbildungen im Text.

WÜRZBURG
CURT KABITZSCH (A. STUBER'S VERLAG)
1911

Aus dem Nachlaß von
Sanitätsrat Dr. Liebe

WELLCOME
HISTORICAL
MEDICAL
LIBRARY

312206

GM 2567

WELLCOME INSTITUTE
LIBRARY
Coll. wellOmec
Call No. QVV

Vorwort.

Ich war seinerzeit wohl der Erste, der im gleichen Verlage eine kurzgefasste Übersicht über die Immunitätsphänomene für Nichtspezialisten herausgab. Wenn ich mich nun heute, wo inzwischen zwei Bücher über denselben Stoff erschienen sind (Citron, Wolff-Eisner), dennoch zu einer Erweiterung meines ersten Büchleins entschliesse, so geschieht das weniger aus einem innersten Bedürfnisse von mir selbst, sondern vor allem, weil ich von den verschiedensten Seiten dazu gedrängt wurde.

An sich hätte ich den Herren Fachkollegen an den Hochschulen, denen ja das Lehramt obligatorisch zukommt, gerne diese Aufgabe überlassen. Aber die klinische Immunitätswissenschaft ist ein Gebiet, über dessen Gültigkeitsbereich man sich besser in der Nähe eines grossen klinischen Materiales, als in experimentellen Instituten ein Urteil verschafft.

Das entnehme ich der Tatsache, dass man sich so oft gerade an uns wendet, die wir unsere wissenschaftliche Ausbildung in den Dienst der Klinik gestellt haben — oft unter gerade nicht günstigen Verhältnissen —, um so Klinik und Experimentalbiologie zu vereinigen und die eine an der andern wechselseitig zu kontrollieren und zu erweitern.

Man will gerade von uns ein Urteil hören. Und das auch wohl mit einigem Rechte.

Es ist ein grosses Verdienst des verstorbenen Lenhartz, Klinik und Experimentalbiologie einander praktisch genähert zu haben. Eine ganze Reihe ähnlicher Institutionen sind inzwischen geschaffen worden. Und wenn derartige Institutionen einstweilen noch viel Mangelhaftes an sich tragen, so muss man eben bedenken, dass sie der erste Schritt auf einem neuen Wege sind. —

Das vorliegende Büchlein ist entstanden aus Vorträgen während der am Eppendorfer Krankenhause jährlich abgehaltenen Ärztekurse und aus Vorträgen bei anderen Gelegenheiten.

Ich halte es wohl für möglich, dass ein Nichtspezialist aus einem kurzgefassten Lehrbuche sich einen Einblick in das Wesen, in die Ziele und Leistungen der betreffenden Wissenschaft ver-

schafft. Ich glaube aber nicht, dass man aus Lehrbüchern eine Untersuchungsmethode einwandfrei erlernen kann. Dennoch habe ich jedem Kapitel einen technischen Teil angefügt, um es dem Leser zu ermöglichen, zum Mindesten in das Prinzip der Untersuchungsmethoden einzudringen. Ist er einigermassen mit wissenschaftlichen Untersuchungsmethoden vertraut, wird er den technischen Teil auch zu eigenen Versuchen benutzen können.

Es ist im Ganzen mehr Wert auf das therapeutische Prinzip gelegt, als es sonst wohl in den knappen Rahmen hineinpasst. Es herrscht ja heute eine auffallende Neigung, die diagnostischen Methoden zu überschätzen. Wenn so viele therapeutische Ziele in unserer Wissenschaft noch unerreicht sind, so liegt das vielleicht weniger an unüberwindbaren Schwierigkeiten der Materie, als an dem mangelnden Interesse, das gerade biologisch-therapeutischen Bestrebungen entgegengebracht wird. Die diagnostische Idee erobert sich im Fluge die Welt. Man kann aber die Not zur Tugend machen und sich mit dieser Tatsache abfinden, indem man die diagnostischen Bestrebungen lediglich als Vorarbeiten für therapeutische Leistungen ansieht.

Was Grosses geleistet wurde, habe ich versucht zu beleuchten. Aber auch ebenso das, was noch viel mehr zu leisten übrig bleibt. Nichtwissen und Nichtkönnen frei zu beleuchten, ist erspriesslicher fürs Weiterkommen, als das Aufstellen und — oft äussert ingeniöse — Verfechten von Dogmen.

Dogmen regieren zwar immer. Der Liberalismus ist nicht fürs Herrschen bestimmt. Das liegt in seinem Wesen. Dennoch hoffe ich, dass der Versuch dieses Buches, den Stoff möglichst dogmenlos darzustellen, nicht vergeblich sei.

Jede grosse Erfindung hat ihre Gegner, ebenso wie es ihre Übertreiber hat. Das ist nicht wunderbar. Aber es soll auch nicht stören.

So beabsichtigt denn auch das vorliegende Buch nicht, die herüberzuziehen, die der Immunitätswissenschaft ablehnend gegenüberstehen. Aber es mag denen ein kleiner Führer sein, die diesem Gebiete fernstehen, jedoch das Bedürfnis haben, es kennen zu lernen. Sie werden Tatsachen und Aussichten hören und — das versteht sich von selbst — viele Rätsel.

Hamburg-Eppendorf, im November 1910.

Hans Much.

Inhalts-Übersicht.

Seite

Vorwort III

Einleitung 1

I. Immunität und Virulenz 2

II. Immunisierung (aktiv und passiv) 9

III. Die Immunisierung gegen Gifte 13

Geschichtliches 13

Toxinbakterien 14

Diphtherie 16

Tetanus 27

Dysenterie 34

Botulismus 36

Schlangengifte 36

Toxin-Antitoxin 38

Übergang von Antitoxin auf das Kind 41

IV. Die endotoxisch wirkenden Mikrobien 44

Die Wirkungsweise 44

Aggressine 52

Die Mittel des Körpers zur Überwindung einer endotoxischen Bakterieninfektion 56

a) Gelöste Stoffe 56

b) Leukozyten 61

Opsonine 66

Wie kann der Körper in seinem Kampfe künstlich unterstützt werden? 71

a) unspezifisch 71

b) spezifisch 72

Die Grenzen des bakteriziden Prinzipes 78

Vakzinetherapie 83

Zusammenfassung 88

V. Überempfindlichkeit 89

1. Die Erscheinung als solche 89

Unorganisiertes Eiweiss 91

1. Experimentelle Serumüberempfindlichkeit 91

2. Serumkrankheit 92

3. Urticaria 94

4. Pollenkrankheit 94

5. Eklampsie 95

Geformtes Eiweiss 95

Seite
2. Die Erklärung 99
3. Der Zweck 104
VI. Der Antikörper (Immunkörper) u. seine diagnostische Verwendung . . 108
Allgemeines 108
I. Präzipitation 114
1. Wesen und Bedeutung 114
2. Technik 119
1. Gewinnung des präzipitierenden Serums 119
2. Austitrierung des Antiserums 120
3. Der forensische Blutnachweis 121
4. Die Prüfung auf Nahrungsmittelverfälschung . . 121
5. Die Prüfung auf andere Eiweisssubstanzen . . . 122
6. Das Fickersche Reagenz bei Typhus 122
II. Agglutination 122
1. Wesen und Bedeutung 122
2. Technik 127
1. Die Gruber-Widalsche Reaktion 127
2. Die Identifizierung eines fraglichen Bakterienstammes 129
III. Bakteriozidie (Bakteriolyse) 130
1. Wesen und Bedeutung 130
2. Technik 133
1. Der Pfeiffersche Versuch zur Identifizierung einer choleraverdächtigen Kultur 133
2. Die Austitrierung eines bakteriolytischen Serums 134
3. Das Plattenverfahren 134
IV. Die Opsoninreaktion 136
1. Wesen und Bedeutung 136
2. Technik 139
V. Die Komplementbindungsreaktion 144
1. Die spezifische Hämolyse. 144
Wesen und Bedeutung 144
Technik 146
1. Herstellung des Serums 146
2. Austitrierung des hämolytisches Serums . . . 147
2. Die spezifische Komplementbindungsreaktion . . . 149
Wesen und Bedeutung 149
Technik 154
1. Die Eiweissdifferenzierung 154
2. Die Echinokokkendiagnose 155
3. Die Diagnose kakterieller Erkrankungen . . . 155
3. Die unspezifische Komplementbindungsreaktion (Wassermannsche Reaktion) 157
Wesen und Bedeutung 157
Technik 165
VI. Die Überempfindlichkeitsreaktion (Tuberkulinreaktion) . 170
Wesen und Bedeutung 170
Technik 178

Seite

VII. Die Meiostagminreaktion 179
Wesen und Bedeutung 179
Technik 181
Allgemeine Zusammenfassung zu Abschnitt VI. 182

VII. Psychiatrie und Serologie 184
1. Die Much-Holzmannsche Reaktion 184
2. Die Geisslersche Reaktion 187
3. Die Cobragifthämolyse 189
4. Anhang (Saponinhämolyse) 190
5. Technik 191

VIII. Methodologisches zur aktiven Immunisierung 193
1. Die Immunisierung durch nicht lebensfähiges Krankheitsvirus (Aggressin) etc. 193
2. Vakzinetherapie 197

IX. Die einzelnen Krankheiten und die Beziehungen der Immunitätswissenschaft zu ihnen 200
1. Die Toxinkrankheiten 200
Diphtherie 200
Tetanus 200
Dysenterie 200
Botulismus 200
Schlangengifterkrankung 200
2. Die Bakterienendotoxinkrankheiten 200
Cholera 200
Typhus 202
Paratyphus 204
Colierkrankungen 204
Streptokokkenkrankheiten 206
Pneumokokkenkrankheiten 208
Meningokokkenkrankheiten 210
Staphylokokkenkrankheiten 211
Gonokokkenkrankheiten 211
Pest 212
3. Protozoenkrankheiten 213
Pocken 213
Tollwut 214
Spinale Kinderlähmung 217
Syphilis 219
Anhang: Die Chemotherapie 222
4. Maligne Tumoren 225
Immunität 225
Diagnose 226
Therapie 228
5. Tierseuchen 228
Milzbrand 228
Rotz 229
Schweinerotlauf 230

Seite

Maul- und Klauenseuche 230
Rinderpest 231
Schweineseuche 232
6. Durch säurefeste Bakterien hervorgerufene Seuchen . . 233
Lepra 233
Tuberkulose 238
Einleitung 238
Menschen- und Rindertuberkulose 239
Tuberkuloseinfektion 241
Natürlich erworbene Tuberkuloseimmunität 244
Schwindsuchtentstehung 247
Therapie 249
a) Serumtherapie 249
b) Vakzinetherapie 251
c) Untersuchungen von Deycke und Much . . . 255
d) aktive Immunisierung 259

Sach-Register 261

Wenn man dem Fernstehenden einen genügenden Einblick eröffnen will in die Wissenschaft, die sich mit den Immunitätsphänomenen beschäftigt, so dürfte man das in den Grenzen der reinen Vernunft nur in der Weise tun, dass man die Erscheinungen kurz registrierte und die mögliche praktische Anwendungsweise dieser Erscheinungsformen vor Augen stellte. Bei solchem Verfahren hätte man den Vorteil, sich mit Andersgläubigen nicht in Gegnerschaft zu versetzen; man hätte aber andererseits den Nachteil, die spekulierende Tätigkeit des mit dem Stoffe nur wenig vertrauten Lesers kaum anzuregen, geschweige denn den Vertrauteren zu eigener Produktivität zu reizen. Denn alle wirkliche Produktivität entspringt nun einmal aus I d e e n im Sinne K a n t s. „Wer keine Ideen mehr hat, hat bald auch keine Begriffe mehr", sagt Goethe.

Wir werden uns bei einem kurzen Überblicke über die Immunitätswissenschaft nicht nur damit zu begnügen haben, die B e g r i f f e zu registrieren und die Erscheinungen aufzuzählen, aus denen die Begriffe abgeleitet sind, sondern wir werden uns auch mit den den Begriffen zu Grunde liegenden und über die Begriffe hinausgehenden I d e e n zu befassen haben. Dabei werden wir uns bewusst sein, dass die Schilderung des Begrifflichen objektiv zu erfolgen hat, dass aber eine Objektivität bei der Schilderung des Ideellen unmöglich gewahrt bleiben kann. Wenn man die Idee lediglich als ein Hilfsmittel, anzuregen und weiter zu kommen, betrachtet, wird einen die mit der Schilderung von Ideellem verbundene Subjektivität auch keineswegs unangenehm berühren.

Wir werden uns fernerhin bewusst bleiben müssen, dass vor dem höheren philosophischen Richterstuhle nur von den Phänomenen als solchen mit einiger Sicherheit gesprochen werden kann. Bei allem, was über die reinen Phänomene hinausgeht, werden wir uns nicht erdreisten, mit Aristoteles zu sprechen: „So ist es", sondern immer mit Plato: „Es ist möglich, dass es alles so ist, wie ich eben sage, aber Gott mag wissen, ob es wirklich richtig ist." Der Standpunkt des Aristoteles ist leichter

und seichter, und aus ihm entspringen alle die Vernunftsverirrungen, denen zu Folge man aus naturwissenschaftlichen Phänomenen die Welträtsel „lösen" will und eine Weltanschauung konstruieren will. Platos Standpunkt dagegen nimmt den Kritizismus Kants vorweg, in dem wir ja die grösste Tat menschlichen Geistes zu betrachten haben.

Und allein diesem Standpunkte möge das Folgende, soweit es über die Schilderung der Phänomene hinausgeht, untergeordnet werden.

I.

Immunität und Virulenz.

Schon bei den Ausdrücken I m m u n i t ä t und V i r u l e n z, die in den folgenden Ausführungen oft wiederkehren müssen, werden wir uns von vornherein zu sagen haben, dass sie keineswegs wohldefinierbare B e g r i f f e bedeuten, sondern vielmehr nach dem Sprachgebrauche K a n t s einer I d e e entsprechen. Wir werden deshalb auf eine genauere Definition dessen, was diese Worte bedeuten, nicht nur verzichten k ö n n e n, sondern auch verzichten m ü s s e n.

Ideen sind nicht nur undefinierbar, sondern auch im Naturgeschehen niemals ganz erreichbar. Ebensowenig wie wir also Immunität und Virulenz definieren können, ebensowenig können wir reden von einer praktisch vorkommenden a b s o l u t e n Immunität und a b s o l u t e n Virulenz. Mit der Einsicht, dass es sich bei beiden Worten um eine Idee handelt, gewinnen wir auch die Erkenntnis, dass es nur eine r e l a t i v e Immunität und eine r e l a t i v e Virulenz gibt.

I m m u n i s hiess bei den Römern: Frei von Tributpflicht. Dieses Wort wurde dann schon von den Römern auch auf solche Individuen übertragen, die einer bestimmten Krankheit keinen Tribut zu zahlen brauchten. Während also ein nicht immuner Körper einer Krankheit im äussersten Falle durch sein Leben Tribut zahlen muss, wäre ein immuner Körper von dieser Tributpflicht enthoben. Die Krankheit hätte keinen Teil an seinem Besitzstande.

Bei oberflächlicher Betrachtung hantieren wir nun leicht mit dem Worte Immunität, als ob damit ein im Augenblicke

absoluter Zustand des Körpers bezeichnet sei, auf welche unhaltbare Vorstellung wir gleich zurückkommen werden.

Unter Virulenz verstehen wir die Fähigkeit bestimmter kleiner Lebewesen, einen Organismus krank zu machen oder zu töten.

Immunität und Virulenz stehen nun in engsten Wechselbeziehungen zu einander. Eins ist ohne das andere nicht denkbar. Nur wo sich der Organismus wehrt gegen virulente Erreger, können wir von Immunitätserscheinungen sprechen; und andererseits, nur wo die Immunitätsvorrichtungen eines Körpers einem Erreger gegenüber versagen, können wir von der Virulenz dieses Erregers sprechen.

Wenn wir nun beispielsweise finden, dass eine (durch Schutzimpfung) bei jungen Kälbern erzeugte Immunität gegen Tuberkulose diese Tiere schützt vor den in verseuchten Viehbeständen in der Praxis vorkommenden Tuberkuloseinfektionen, dass aber diese Tiere nicht geschützt sind gegen eine künstlich herbeigeführte Infektion mit grossen Dosen von Tuberkelbazillen, können wir da von einer Immunität der Kälber sprechen? Wenn wir uns des relativen Charakters jeder Immunität bewusst sind, so werden wir diese Frage offenbar mit „Ja" beantworten müssen. Solange Immunität eine Idee bleibt — und das bleibt sie stets — können wir einen Organismus dann als immun bezeichnen, „wenn er gegen die krankmachende Wirkung solcher Infektionsdosen geschützt ist, die für andere Individuen bei gleicher Applikationsart verderblich sind" (Behring).

In diesem Beispiele würden also die immunisierten Kälber vor einer natürlichen Infektion geschützt sein, wahrscheinlich weil die Infektionsdosen immer nur gering sind. Nicht immunisierte Tiere gehen auch an diesen geringen Dosen zu Grunde. Dagegen wird die bestehende Immunität bei künstlicher Anwendung grosser Dosen durchbrochen. Die Immunität, die zweifellos besteht, ist also in diesem Falle abhängig von der Dosis der virulenten Erreger.

Gleichzeitig erläutert dieses Beispiel den relativen Charakter des Wortes Virulenz. Dieselben Bakterien erweisen sich immunisierten Tieren gegenüber in geringer Dosis als avirulent, in grösserer Dosis als virulent, während sie für nichtimmunisierte Tiere jederzeit virulent sind.

Ähnlich, und doch etwas anders liegen die Verhältnisse in anderen Fällen. So ist beispielsweise ein Streptokokkus für einen bestimmten Menschen hochvirulent, er tötet ihn innerhalb

kurzer Zeit. Gelangt nun derselbe Streptokokkenstamm in den Organismus eines anderen Menschen, so braucht er hier überhaupt keine Krankheitserscheinungen hervorzurufen. Bestimmte individuelle Verhältnisse, die sich keineswegs überblicken lassen, und die wahrscheinlich auf dem Vorhandensein oder Fehlen genügender Abwehrmassregeln beruhen, spielen hier eine Rolle und können die mannigfachsten Variationen der Virulenz erzeugen. — Und umgekehrt gilt dasselbe. Ein Krankheitserreger, der bei dem einen Individuum derselben Rasse überhaupt keine oder nur geringe Krankheitserscheinungen macht, also hierfür vollkommen avirulent oder nur sehr wenig virulent ist, kann bei einem anderen Individuum die heftigsten, ja tödlichen Erscheinungen auslösen, beweist sich also hier als hochvirulent. Also der Krankheitserreger an sich ist niemals virulent oder avirulent. Seine Virulenz beweist er nur im Wechselspiele mit dem Individuum, wobei es nicht nötig ist, dass dieses Individuum vorher künstlich oder natürlich immunisiert ist. Man kann sich sehr wohl vorstellen, dass die Unterschiede der Infektionsmöglichkeit verschiedener Individuen derselben Rasse mit demselben Infektionserreger auf einer leichteren oder erschwerteren Reaktionsfähigkeit beruhen. Kann der Körper schnell auf die eingedrungenen Erreger reagieren, kann er möglichst viel immunsierende Hilfsmittel mobil machen, so wird für ihn der Erreger avirulent. Ist dagegen die Reaktionsfähigkeit des Körpers durch irgendwelche vorübergehende oder angeborene Schädigungen herabgesetzt, gelingt es nicht, die nötigen Hilfsmittel zur Stelle zu schaffen, so wird der Erreger für ihn hochvirulent und verderblich. — Ebenso wird ein Erreger, der bei den meisten Individuen derselben Art nur vorübergehende Krankheitserscheinungen macht, bei einem bestimmten Individuum doch den Tod herbeiführen können, sobald dessen Reaktionsfähigkeit durch irgendwelche Einflüsse herabgesetzt ist. — Und selbst ein und dasselbe Individuum wird sich verschieden verhalten können, je nach dem Augenblicke, wo es mit dem Erreger in Berührung kommt. Zu einer Zeit wird es mit einem Krankheitserreger fertig, zu einer andern Zeit erliegt es ihm, je nachdem es über genügende Abwehrkräfte verfügt oder nicht. Derselbe Erreger kann also auch für dasselbe Individuum in einem Falle avirulent, im andern virulent sein.

Man kann das eben Erörterte im Tierversuche sehr gut demonstrieren. So kann man zum Beispiele bestimmte Tiere,

die sich gegen Milzbrand bei subkutaner Infektion als immun erweisen, dennoch an Milzbrand sterben machen, wenn man sie vorher abkühlt. Ebenso gelingt dies durch Übermüdung der Tiere. Bei anderen Infektionen kann man wiederum die unter gewöhnlichen Umständen vorhandene Immunität durch Überhitzung des Tieres so herabsetzen, dass eine tödliche Infektion mit dem unter gewöhnlichen Verhältnissen avirulenten Erreger gesetzt wird. Wir kennen ja ferner auch alle die Erscheinung, dass bei den verheerendsten Volksseuchen trotz der schlimmsten hygienischen Verhältnisse — man denke nur an die Seuchen des Mittelalters, oder an die Seuchen der napoleonischen Kriege — immer nur eine bestimmte Zahl von Individuen befallen wird, während andere vollkommen unberührt durch das Feld der Verwüstung gehen. — Unter den Bedingungen, die einen an sich bestehenden Krankheitsschutz aufheben können, sind weiterhin mechanische Insulte zu nennen. An sich wenig virulente Erreger können in mechanisch geschädigtem Gewebe starke Virulenz erlangen, oder anders ausgedrückt: die unter gewöhnlichen Verhältnissen bestehende Immunität kann durch mechanische Insulte verringert werden. Ähnlich liegen die Verhältnisse beispielsweise bei den Puerperalinfektionen. Hier können in dem gelockerten Uterusgewebe selbst solche Erreger eine hohe Virulenz erlangen, die vorher in der Scheide ein schmarotzendes Dasein führten und bei gewöhnlicher Wundinfektion kaum Krankheitserscheinungen auslösen würden. — Einen nicht zu bestreitenden Einfluss auf die Widerstandskraft des Körpers üben in gewiss nicht zu wenig Fällen die psychischen Insulte aus. Es können ja durch psychische Einflüsse schon die normalen Funktionen des Körpers erheblich beeinträchtigt werden. Man denke nur an die Wirkung psychischer Momente auf Herz und Magendarmkanal. Und so wird auch die Funktion der Abwehr von Krankheitserregern durch psychische Alterationen geschädigt werden können.

Jedenfalls sind die individuellen Verhältnisse von ganz ausserordentlicher Bedeutung für Krankheitsentstehung und Krankheitsschutz, für Virulenz und für Avirulenz eines und desselben Erregers. Diese individuellen Verhältnisse werden bei den gebräuchlichsten Laboratoriumtieren, die während ihrer kurzen Lebenszeit besonderen äusseren und inneren Einflüssen kaum ausgesetzt sind, nur wenig in Betracht kommen. Umso grössere Geltung werden sie dagegen für den Menschen haben, in dessen Dasein ja der bewusste und unbewusste

Kampf mit den verschiedensten Unbilden eine so grosse Rolle spielt.

Noch komplizierter wird das Wechselverhältnis zwischen Immunität und Virulenz — und noch mehr wird dadurch die Relativität beider Wortinhalte beleuchtet — durch die verschiedene Empfänglichkeit eines und desselben Individuums für dasselbe Krankheitsvirus, je nach dem Orte, wo das Virus in den Organismus kommt. So sind beispielsweise Hühner gegen eine Infektion mit Tetanusgift vom subkutanen Gewebe her oder vom Blute aus ganz ausserordentlich geschützt. Sie vertragen auf diesen Wegen eine Giftmenge, von denen ein kleiner Bruchteil genügte, um ebenso infizierte Säugetiere zu töten. Wenn man dagegen ein solches sich bei subkutaner und intravaskulärer Infektion als immun erweisendes Huhn vom Gehirne aus mit Tetanusgift infiziert, so kann man es mit sehr geringen Giftdosen töten. Wir müssen die Hühner trotzdem als tetanusimmun bezeichnen, da andere Tiere bei derselben Gifteinverleibung nur geringe Bruchteile des Giftes vertragen, die für Hühner vollkommen unschädlich ist. Andererseits lehrt dies Beispiel die Relativität der Immunität, zumal sie an einem und demselben Individuum erwiesen wird. Ebenso sind manche Erreger an bestimmten Stellen des Körpers, z. B. den Schleimhäuten, ganz harmlos, gelangen sie aber ins Blut oder ins Gewebe, so werden sie gefährlich.

Bei unserer bisherigen Betrachtung haben wir nur die Verhältnisse an derselben Tierart betrachtet, die bei dem Wechselspiele zwischen Virulenz und Immunität in den Grenzfällen festzustellen sind. Nun können wir aber umso weniger von einer schlechthinigen Virulenz eines bestimmten Krankheitserregers sprechen, als dieser meist nur für bestimmte Tierarten virulent, für andere dagegen schwach virulent, und endlich für noch andere ganz avirulent ist. So ist beispielsweise der Erreger der menschlichen Lungentuberkulose für Meerschweinchen ausserordentlich virulent, für Kaninchen dagegen meist fast avirulent. Die Kaninchen besitzen also gegen diesen Erreger eine Immunität, die Meerschweinchen nicht.

Wir werden uns daran gewöhnen müssen, dass wir von Menschenpathogenität eines Erregers schlechthin überhaupt nicht mehr sprechen dürfen. Wenn wir sehen, dass ein Streptokokkus in dem einen Falle zu einer tödlichen Blutüberschwemmung führt, im anderen Falle nur zu einem vorübergehenden Fieber, und in einem dritten Falle überhaupt kein Krankheitsbild aus-

löst, so werden wir folgerichtig nur von einer Infektions m ö g l i c h k e i t des Streptokokkus reden dürfen. Diese Infektionsmöglichkeit ist abhängig von der Herabsetzung oder dem schlechten Funktionieren der körperlichen Schutzkräfte.

Wir können auch ebensogut von einer Nichtempfänglichkeit und Empfänglichkeit des Individuums sprechen, dürfen nur nicht metaphysische Begriffe damit verbinden. Die Nichtempfänglichkeit hinge dann zusammen mit einem guten Funktionieren des Abwehrmechanismus, oder, wie wir es nennen können, des Immunitätsmechanismus. Und die Empfänglichkeit wäre zurückzuführen auf ein mangelhaftes Funktionieren dieses Mechanismus. Allerdings bedarf dieser wenig präjudizierende Satz einer Erweiterung, indem die Empfänglichkeit auch gerade mit dem Immunitätsmechanismus im Zusammenhange stehen kann, nämlich mit der später zu besprechenden Überempfindlichkeit.

Jedenfalls gibt es Einflüsse, durch die die Abwehrmittel des Körpers herabgesetzt und gesteigert werden können. Gesteigert werden sie durch die immunisierenden Einflüsse, herabgesetzt durch solche, wie sie eben kurz berührt wurden. Aber natürlich sind uns längst nicht alle diese Einflüsse bekannt. Wenn wir in manchen Fällen auch die Pathogenese erkennen können, so gibt es doch noch viele andere, wo wir im Dunkeln stehen. Dazu gehören vor allem solche Fälle, bei deren Erklärung man sich mit dem mystisch klingenden Worte D i s p o s i t i o n zu helfen sucht. Es ist nicht nötig, dieses Wort zu verbannen. Zwar definieren lässt es sich kaum. Aber nicht jedes Wort in der Wissenschaft bezeichnet ja auch Begriffe; manche bezeichnen auch Begriffs l ü c k e n. Und so ist das Wort Disposition ganz gewiss ein asylum ignorantiae, aber doch ein erlaubtes. Wo andere Erklärungsmöglichkeiten versagen, hilft man sich einstweilen damit und gesteht dadurch zugleich die Bedeutung des Wortes als Begriffs l ü c k e ein.

Die Verhältnisse zwischen Immunität und Virulenz sind demnach ausserordentlich kompliziert, wie das bei allem R e l a t i v e n der Fall sein muss. Wir sind gewöhnt, diese Verhältnisse immer vom anthropozentrischen Standpunkte aus zu betrachten. Wir reden von einer Pathologie des Menschen. Wir könnten ebenso gut in diesem Falle von einer Immunobiologie der Bakterien sprechen. Denn nicht nur der K ö r p e r immunisiert sich gegen die Bakterien, sondern auch die B a k t e r i e n können sich wohl bei längerem Aufenthalte gegen die Abwehrmittel des Körpers immunisieren. — Und umgekehrt reden wir von einer Immunität

des Menschen und könnten in diesem Falle ebensogut von einer Pathologie der Bakterien sprechen.

Hier sollte nur einmal von der Schwierigkeit die Rede sein, die sich uns bei eingehender Betrachtung dieser Verhältnisse offenbaren. Fassen wir indessen das für uns praktisch Wichtige kurz zusammen, so können wir sagen: Eine Immunität besteht immer nur unter gewissen Umständen. Eine absolute Immunität gibt es nicht. Jede Immunität kann durchbrochen werden. Es kommt immer nur darauf an, ob eine Immunität so gross ist, dass sie für das betreffende Individuum einen praktisch brauchbaren Nutzen bedeutet.

Dasselbe gilt ceteris paribus für die Virulenz.

Es ist wichtig, sich dessen bei allem, was noch zu besprechen ist, immer bewusst zu bleiben. Man wird dadurch bewahrt vor schweren Irrtümern bei der Beurteilung schon geleisteter Taten und schützt sich selbst bei eigenen Arbeiten vor verhängnisvoller Verzagtheit.

II.

Immunisierung (aktiv und passiv).

Es gibt zwei prinzipiell verschiedene Arten von Immunität:

1. angeborene Immunität,
2. erworbene Immunität.

Die angeborene Immunität unterscheidet sich von der erworbenen dadurch, dass sie vorhanden ist, ohne dass das betreffende Individuum mit dem betreffenden Krankheitserreger, gegen den es immun ist, in seinem Leben in Zusammenhang gekommen zu sein braucht. Diese Immunität ist meist einer ganzen Tierart eigen. So sahen wir, dass Hühner gegen subkutane Dosen von Tetanusgift fast immun sind. Ebenso sind manche Erreger von Tierseuchen für den Menschen vollkommen unschädlich, beispielsweise der Erreger der „Pseudotuberkulosis" rodentium.

Wie sich diese angeborene Immunität erklärt, wissen wir nicht. Und es ist einstweilen unnütz, darüber zu spekulieren.

Von der erworbenen Immunität unterscheidet sie sich ferner noch dadurch, dass sie nicht auf andere, nicht geschützte Individuen übertragen werden kann.

Die angeborene Immunität erstreckt sich sowohl auf Gifte, wie auf Krankheitserreger. —

Anders steht es mit der erworbenen Immunität. Sie wird erst zu Lebzeiten des an sich nicht immunen Individuums dem Organismus als eine neue Funktion hinzugefügt. Vorzüglich mit ihr haben wir uns in dem Folgenden zu beschäftigen.

Die bei der erworbenen Immunität wirksamen Stoffe sind streng spezifisch. So sind beispielsweise die durch Diphtheriegifteinverleibung gewonnenen Immunstoffe nur gegen Diphtheriegift, nicht gegen irgend ein anderes Bakteriengift gerichtet.

Die Immunität kann auf zweierlei Weise erworben werden.

Einmal wird sie dadurch hervorgerufen, dass ein Individuum mit einer nicht tödlichen Dosis von Krankheitsvirus zusammen-

kommt. Auf diese nicht tödliche Dosis reagiert der Körper, indem er gegen das Krankheitsvirus gerichtete Stoffe (Gegenstoffe, Antikörper) hervorbringt. Und diese Gegenstoffe befähigen ihn nun, auch eine für ein nicht geschütztes Individuum tödliche Dosis des Krankheitsvirus vernichten zu können. Zur Hervorbringung dieser Stoffe kann der Körper auf natürlichem oder künstlichem Wege angeregt werden: auf natürlichem Wege durch Überstehen einer schwachen Infektion, auf künstlichem Wege durch Einverleibung einer unschädlichen Menge des Virus. Der Körper bringt also selbsttätig aktiv diese Stoffe hervor. Wir können deshalb von einer aktiven Immunisierung sprechen. Die eine Art dieser erworbenen Immunität wird also hervorgerufen durch aktive Immunisierung. Die immunisierenden Stoffe sind in dem Blut-Serum der immunisierten Individuen nachweisbar.

Nun kann aber auch ein Individuum, das durch aktive Immunisierung immun geworden ist, seinen Krankheitsschutz auf andere Individuen übertragen. Nehme ich beispielsweise einem Tiere, das gegen Diphtheriegift gerichtete Stoffe in seinen Körpersäften hat, Blut ab und spritze das Serum einem anderen nicht geschützten Individuum ein, so ist auch dieses geschützt gegen eine Infektion mit Diphtheriegift, eben durch die von dem immunisierten Organismus hervorgebrachten Schutzstoffe. Ich übertrage also den Schutz des einen Individuums auf ein anderes ungeschütztes. Der betreffende Organismus tut also selbst wenig für seine Immunisierung. Er nimmt einfach die von einem anderen Organismus produzierten Schutzstoffe auf. Die Produktion von Schutzstoffen kann nun durch aktive Immunisierung ein erstaunliches Mass erreichen, sodass ein aktiv immunisierter Körper durch seine Blutflüssigkeit nicht nur sich selbst oder höchstens einige wenige andere Individuen schützen kann, sondern er kann Schutzstoffe für viele andere Organismen abgeben. Wir können also von einem Tiere, das durch die Schutzstoffe eines anderen Tieres immunisiert ist, sagen, dass es, da es selbsttätig für seinen Schutz wenig getan hat, passiv immunisiert ist. Die andere Art der erworbenen Immunität wird also hervorgerufen durch passive Immunisierung.

Logischerweise können wir nicht von aktiver und passiver Immunität sprechen, sondern nur von aktiv und passiv erworbener Immunität, oder von aktiver und passiver Immunisierung. —

Der Effekt beider Immunisierungsarten ist prinzipiell derselbe, insofern es auf beide Arten gelingt, vor sonst tödlichen Infektionen zu schützen. Es sind ja auch dieselben Stoffe, die in dem aktiv oder passiv immunisierten Körper den Schutz hervorbringen. Nur besteht ein bedeutender Unterschied zwischen beiden Immunisierungsarten in der Dauer des durch sie erzeugten Krankheitsschutzes.

Es hat sich nämlich durch die Erfahrung gezeigt, dass die passiv erworbene Immunität beim Menschen nur kurze Zeit anhält. Sie überschreitet kaum einen Zeitraum von drei Wochen, meist bleibt sie noch darunter. Demgegenüber dauert die aktiv erworbene Immunität jahrelang. Man denke nur an die Pockenschutzimpfung.

Diese Erfahrungstatsache ist nicht schwer zu erklären. Wenn wir auch die immunisierende Fähigkeit eines Serums als Funktion ansehen, so hat sich doch gezeigt, dass diese Funktion eng an das Eiweiss des Serums geknüpft ist. Und weiterhin zeigte es sich, dass sich der Körper gegen artfremdes Eiweiss ähnlich verhält wie gegenüber einem Fremdkörper. Wenn also dem menschlichen Körper tierisches Eiweiss zugeführt wird, so wird er versuchen, dieses so schnell wie möglich wieder auszuscheiden. Da nun die für die passive Immunisierung brauchbaren Sera alle von Tieren gewonnen werden, so wird der menschliche Körper versuchen, sich des Serums schnell wieder zu entledigen. Und da nun die immunisierenden Fähigkeiten eng mit dem Eiweisse verbunden sind, so verschwinden diese gleichzeitig mit dem Eiweisse. Günstiger würden demnach die Verhältnisse liegen, wenn man nicht mit fremdem, sondern mit arteigenem Eiweiss immunisieren könnte.

Anders liegt die Sache bei der aktiv erworbenen Immunität. Hier bringt der Körper selbsttätig seine eigenen Schutzstoffe hervor. Diese sind also nicht an artfremdes, sondern an sein eigenes Serum geknüpft. Deshalb liegt hier auch kein Bestreben vor, das Eiweiss und die damit eng verbundenen Immunität erzeugenden Stoffe auszuscheiden. —

Die aktiv erworbene Immunität kann, wie gesagt, auf natürlichem und künstlichem Wege erworben werden. Bei der passiv erworbenen Immunität liegen nun die Verhältnisse nicht etwa so, dass es gleichgültig ist, ob ich das schützende Serum von einem natürlich oder künstlich immunisierten Individuum entnehme. Denn bei der natürlichen Immunisierung bildet der Körper meist nur soviel Stoffe, wie er selbst

braucht, für andere hat er nichts mehr abzugeben. Anders bei der künstlichen Immunisierung. Hier kann ich, wie wir später sehen werden, durch wiederholte künstliche Virusinjektionen die Hervorbringung von Schutzstoffen ins Unglaubliche steigern. Wir werden also für die passive Immunisierung brauchbare Stoffe immer nur von künstlich aktiv immunisierten Individuen zu entnehmen haben. —

In den Worten Immunität und Immunisierung liegt der Sinn des Schutzes. Nun hat sich aber gezeigt, dass sowohl das aktive wie das passive Immunisierungsprinzip auch zu den hervorragendsten Heilmitteln gehören. Vor allem gehört der Nachweis, dass durch die (passive) Übertragung von aktiv hervorgebrachten Abwehrstoffen Krankheiten geheilt werden können, denen man auf andere Weise erfolgreich beizukommen bisher nicht imstande war, zu dem Grossartigsten, was auf dem Gebiete der Medizin geleistet worden ist. Es bildet etwas so erstaunlich Neues, dass man es schon deswegen als das bisher Grossartigste bezeichnen könnte.

Wir können deshalb nicht nur von einem passiven Immunisierungs-, sondern auch von einem passiven Heil prinzipe sprechen. Die sogenannte Serumtherapie beschäftigt sich mit diesem Heilprinzipe. Da die Therapie aber nicht die einzige Leistung des Immunserums ist, so müsste man folgerichtig auch von einer Serumimmunisierung sprechen.

Der Erste, der das aktive Immunisierungsprinzip in segenbringender Weise in die Geschichte der Medizin einführte, war Jenner. Mit ihm zu nennen ist Pasteur, der congenial auf dem von Jenner beschrittenen Wege weiterarbeitete. Die Entdeckung des passiven Immunisierungsprinzipes (der Serumimmunisierung und der Serumtherapie) knüpft sich an den Namen Behring. Jenner und Behring bedeuten etwas Überragendes. Die Ersten sind die wahrhaft Grossen. Sie sind unsterblich.

III.

Die Immunisierung gegen Gifte.

Geschichtliches.

Es gibt zwei Klassen von Bakterien, die wir etwa so einteilen können: von der einen wissen wir, wie sie wirkt; von der anderen wissen wir es noch nicht genau.

Vielleicht zeigt einmal die Zukunft, dass zwischen beiden Klassen keine wesentlichen Unterschiede bestehen. Das entzieht sich indessen unserer bisherigen Erkenntnismöglichkeit. Und wir sind einstweilen gezwungen, nach dem, was wir wissen, an dieser Einteilung festzuhalten.

Fangen wir mit der Bakterienklasse an, deren Wirkung uns bekannt ist. Diese Klasse wirkt nicht durch die bazilläre Leibessubstanz krankmachend, sondern durch von den Bazillen abgesonderte Gifte. Bevor wir auf diese Gifte näher eingehen, wollen wir einen kurzen Rückblick tun auf die Geschichte der Gifte, die für die Immunitätswissenschaft wichtig geworden sind. Wer sich genauer über diese ganze Frage orientieren will, sei verwiesen auf das klassische Buch von Behring: Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten. In keinem anderen Werke ist der Stoff derartig meisterhaft behandelt, was ja nicht weiter Wunder nehmen kann.

Schon im Anfang unserer Zeitrechnung war es den Römern bekannt, dass gewisse Völkerschaften gegenüber Schlangengiften, die für andere Völker tödlich waren, einen ausserordentlichen Schutz besassen. „Die Tatsache des aktiv erworbenen Giftschutzes war den Völkern schon frühzeitig bekannt geworden und hat wahrscheinlich zu dem auch von Hippokrates vertretenen Dogma die Veranlassung gegeben, „dass dasselbe, was die Krankheit erzeugt, sie auch zu verhüten vermag".

Die gründlichste Kenntnis der Giftwirkung und Giftbekämpfung im Altertume muss wohl dem Könige Mithridates zugeschrieben werden. Mit erstaunlichem Raffinement erlangte er durch allmähliche Gewöhnung an die verschiedensten Gifte einen

bedeutenden Giftschutz, also eine aktiv erworbene Giftimmunität. Auch scheint er schon die Serumtherapie gekannt zu haben, da er, wie erzählt wird, Enten mit Gift fütterte und dann deren Blut als Gegengift benutzte.

Nach Mithridates kommt ein Zeitraum von fast 2000 Jahren, der wenig Förderliches hervorbrachte und in dem das, was einst der grosse König von Pontus gekannt hatte, schnell und gründlich vergessen wurde.

Von neuem konnten dann wissenschaftliche Studien beginnen, als im Jahre 1884 das erste giftige Pflanzeneiweiss, das Abrin dargestellt wurde (von Warden und Waddell). Das Abrin stammt aus dem Samen einer Bohnenart, Abrus precatorius. Es konnte nachgewiesen werden, dass dieses Gift ein Eiweisskörper ist. Am interessantesten wurde dieses Präparat durch die Versuche Ehrlichs, die dieser ein Jahr nach der Behringschen Entdeckung des Diphtherie- und Tetanusserums veröffentlichen konnte. Er immunisierte Tiere aktiv gegen Abrin und konnte dann von diesen auch ein Serum gewinnen, das eine passive Immunisierung ermöglichte, also gegen eine Abrinvergiftung zu schützen vermochte. Er konnte also mit dem Abrin dasselbe Phänomen demonstrieren, das Behring für das Diphtherie- und Tetanusgift gefunden hatte.

Ein anderes giftiges Pflanzeneiweiss aus der Ricinuspflanze, das Ricin, hat ebenfalls nur deshalb Bedeutung erlangt, weil Ehrlich daran sehr schöne Immunitätsstudien gemacht hat, die auch ein Jahr nach der Entdeckung des Diphtherieserums veröffentlicht wurden.

Auch den Schlangengiften widmete man dann erneutes Interesse. Wir werden darauf noch kurz zurückkommen. Hier an dieser Stelle sei nur erwähnt, dass im Anschlusse an die Behringsche Entdeckung der Nachweis gelang, dass man gegen Schlangengifte sehr gut aktiv immunisieren kann, und dass die erworbene Schlangengiftimmunität auf das Vorhandensein von spezifischen Gegengiften zu beziehen ist.

Doch wenden wir uns nun zurück zu den bakteriellen Erkrankungen.

Toxinbakterien.

Von den Bakterien, die durch abgesonderte Gifte wirken, sind uns in ihrer Wirkungsweise zwei sehr gut bekannt. Sie waren der Ausgangspunkt der klassischen Untersuchungen Behrings:

die Erreger der Diphtherie und des Tetanus. Ausserdem zählen zu dieser Bakteriengruppe die Erreger der Dysenterie und des Botulismus. Wir wollen sie Toxinbakterien nennen.

Wenn wir das klinische Krankheitsbild der Diphtherie und des Tetanus mit anderen bakteriellen Infektionskrankheiten vergleichen, so bemerken wir sofort einen deutlichen Unterschied. Man denke nur an eine Infektion mit dem Streptococcus erysipelatos. Ist der Streptokokkus in den Körper eingedrungen, so hat er das Bestreben, sich auszubreiten. Es kommt von der Wundfläche aus entweder zu einem fortschreitenden Erysipel oder zu einer Überschwemmung des Kreislaufes mit Streptokokken. Wenn man in einem ccm Blut eine grössere Zahl von Streptokokken findet, dann kann man sich wohl vorstellen, dass diese durch ihre Anwesenheit allein und durch giftige Zerfallsprodukte schädigend wirken können, ohne dass es zu einer eigentlichen Giftabsonderung zu kommen braucht. (Immerhin könnte es — das soll einstweilen in Parenthese bemerkt werden — bei diesen Erregern ausser der giftigen Wirkung der Leibessubstanz auch noch zu einer Giftabsonderung kommen, die aber dann mehr oder weniger an den Bannkreis des Erregers gebunden wäre, sich dadurch also prinzipiell beispielsweise von der Tetanusvergiftung unterschiede. Wo keine lebenden Erreger sind, kommt es auch zu keinen krankhaften Organveränderungen.)

Anders das Bild beim Tetanus und der Diphtherie. Beim Tetanus bleiben die Bakterien am Orte ihres Eindringens liegen. Über die Wunde, durch die sie in den Körper gedrungen sind, wuchern sie nicht hinaus. Und auch in der Wunde selbst sind sie nur in sehr spärlicher Zahl vorhanden. Aber von der Wunde aus entsenden sie ein Gift, das, auf besonderen Wegen wandernd, den Organismus meistens dem Untergange entgegenführt.

Ebenso ist das Bild bei der Diphtherie. Auch hier kommt es zu keiner Überschwemmung des Körpers mit Diphtheriebazillen. Die Erreger bleiben am Orte ihres Eindringens, auf den Mandeln, greifen nur noch auf benachbarte Schleimhäute über, und produzieren nun hier an Ort und Stelle ein Gift, das in den Kreislauf des Organismus aufgenommen wird und nun zu der gefährlichen und oft tödlichen Erkrankung führt.

Wir haben es hier also mit typischen Giftabsonderungen zu tun, die sich prinzipiell von der Vergiftung mit Schlangengift nicht unterscheiden. Dass man dieselben Krankheitsbilder auch ohne die Krankheitserreger mit dem Gifte allein hervorzu-

rufen vermochte, konnte erst dann gezeigt werden, wenn es gelang, die Gifte rein darzustellen. Wenn man mit einer Injektion des reinen Giftes künstlich dieselben tödlichen Krankheitserscheinungen auslösen konnte, wie sie sonst auf natürlichem Wege durch das Ansiedeln der Erreger entstehen, so war damit die Giftnatur dieser Krankheitsbilder erwiesen.

Der Erste, der giftiges Bakterieneiweiss in der Hand hatte, war P a n u m (das putride Gift der Bakterien). „Eine neue Ära in der Lehre von den Infektionskrankheiten" wurde dann aber erst eröffnet durch die Untersuchungen bei der D i p h t h e r i e.

Diphtherie.

Die Auffindung des Diphtheriegiftes ist geknüpft an die Namen R o u x und Y e r s i n, welche Forscher im Jahre 1888 die Herstellung des Giftes aus Bouillonkulturen beschrieben.

Das Diphtheriegift wird in der Weise gewonnen, dass man Diphtheriebouillonkulturen längere Zeit stehen lässt. Der Höhepunkt der Giftbildung schwankt bei den einzelnen Kulturen. Bei einigen ist am zehnten Tage am meisten Gift gebildet, bei einigen erst nach zwanzig Tagen, bei anderen nach einem zwischen diesen Daten liegenden Zeitraume.

Nicht jeder Diphtheriestamm, ob er sich gleich im Tierkörper als virulent erweist, bildet auf künstlichen Nährböden ein hochwertiges Gift. Es sind immer nur einzelne Stämme, die sich zur Erzeugung eines starken Giftes eignen. Die Eigenschaft, in Kulturen ein hochwertiges Gift zu erzeugen, behält ein bestimmter Stamm sehr lange.

Um das Gift rein zu gewinnen, wird eine Bouillonkultur von den Bakterien durch Filtration befreit. Es kann dann am besten unter Toluol oder in getrocknetem Zustande aufbewahrt werden.

Zur Prüfung des Giftwertes eines Diphtheriegiftes eignen sich am besten Meerschweinchen von etwa 250 g Gewicht. Die Empfänglichkeit für das Gift ist bei den einzelnen Tierarten verschieden. Auch an Kaninchen und Tauben kann man die Giftwirkung studieren, doch hat sich erfahrungsgemäss gezeigt, dass die Giftempfänglichkeit der Meerschweinchen am sichersten und gleichmässigsten ist.

Den Giftgehalt einer Kultur kann man nun auf zweierlei Weise bestimmen. Entweder man sieht zu, durch welche mini-

malste Menge des Giftes Tiere von bestimmtem Körpergewichte in spätestens 5 Tagen getötet werden. Auf diese Weise ermittelt man den sogenannten direkten Giftwert. Oder aber man sieht zu, welche minimalste Menge des Giftes nötig ist, um, mit einer Immunitätseinheit des im Serum enthaltenen Gegengiftes gemischt, Meerschweine in 5 Tagen an Diphtherie sterben zu machen. Man ermittelt auf diese Weise den indirekten Giftwert. Darauf werden wir nachher noch zurückkommen.

Praktisch wichtiger ist der indirekte Giftwert.

Die Bestimmung des direkten Giftwertes ist sehr einfach. Wenn man Tiere von 250 g zur Verfügung hat, so werden einer Reihe von Tieren fallende Dosen des Giftes unter die Haut gespritzt. Und zwar wird das Gift immer in einem Flüssigkeitsquantum von 4 ccm appliziert. Ein Beispiel möge das erläutern.

Meerschwein 1	bekommt	0,05 ccm	Gift	† nach 24 St.
Meerschwein 2	,,	0,02 ,,	,,	† nach 48 St.
Meerschwein 3	,,	0,01 ,,	,,	† nach 4 Tagen.
Meerschwein 4	,,	0,005 ,,	,,	schwer krank, erholt sich.

Wir würden also aus diesem Versuche ersehen, dass die tödliche Minimaldosis des untersuchten Giftes bei 0,01 ccm liegt. Ein solches Gift entspricht dem, was Behring als Normalgift bezeichnet. Ein Diphtherienormalgift wäre also ein Gift, wovon 0,01 ccm ein Meerschwein von 250 g in 4—5 Tagen tötet. Oder anders ausgedrückt: 1 ccm eines Diphtherienormalgiftes enthält 100 tödliche Minimaldosen für Meerschweine von 250 g. Oder noch anders ausgedrückt: 1 ccm enhält eine solche Giftmenge, wodurch 25 000 g Meerschweingewicht in 4—5 Tagen getötet werden.

Die zuletzt gewählte Fassung ist die präziseste. Denn bei der Bestimmung des direkten Giftwertes kommt es sehr auf das Körpergewicht des Tieres an. Hat man beispielsweise keine Tiere von 250 g zur Verfügung, sondern nur solche von 300 g, so müsste man zur Ermittelung des Giftwertes nicht 0,01 ccm Gift, sondern 0,012 ccm gebrauchen. Die tödliche Dosis eines Normalgiftes für 1 g Meerschweingewicht ist eben 0,00004 ccm. Doch ist es am besten, bei den Diphtheriegiftprüfungen immer Tiere von 250 g zu verwenden.

Sterben in einem Versuche alle Tiere, so ist ein neuer Versuch mit kleineren Giftdosen zu machen. Bleiben alle Tiere am Leben, so ist der Versuch mit grösseren Giftdosen zu wiederholen.

Der Krankheitsverlauf bei diphtherievergifteten Meerschweinen ist wenig charakteristisch. Bei der Infektion mit der tödlichen Minimaldosis wird das Tier allgemein krank: die Fresslust wird vermindert, wenn man es auf die Seite legt, ist es unlustig oder unfähig von selbst wieder auf die Beine zu kommen. Einen Tag vor dem Tode sinkt die Körpertemperatur und das Tier fühlt sich kalt an. Das Körpergewicht nimmt schnell ab. Am ersten Tage bildet sich an der Einspritzungsstelle ein geringes Infiltrat, das am zweiten Tage grösser wird. Es ist weich, und beim Einschneiden fliesst klare Flüssigkeit ab. Am dritten und vierten Tage wird es dann sulzig oder es wird auch hart. Zum Schlusse kommt es zu einer Hautnekrose.

Der Sektionsbefund zeigt: Nekrose an der Einspritzungsstelle, sulziges subkutanes Exsudat, vergrösserte und gerötete Nebennieren. In der Brusthöhle klare Flüssigkeit.

Gibt man weniger als die tödliche Minimaldosis, etwa die Hälfte, so bleiben die Tiere am Leben, bekommen aber Lähmungen. Bei $^3/_4$ der tödlichen Minimaldosis sterben noch die meisten, aber erst nach etwa 14 Tagen.

Bei etwa $^1/_6$ der tödlichen Minimaldosis bleiben die Tiere scheinbar gesund. Doch hat gerade bei solchen Tieren Behring durch öfters wiederholte kleinere Einspritzungen eine typische Überempfindlichkeit nachgewiesen, worauf wir später zurückkommen werden, und wodurch gezeigt ist, dass auch diese Giftmenge nicht eindruckslos an den Tieren vorübergegangen ist.

Bei Tieren, die ein Vielfaches der tödlichen Minimaldosis bekommen, wird der Befund an der Einspritzungsstelle immer geringer. Je schneller der Tod eintritt, umso mehr fehlen auch die mehr oder weniger charakteristischen Befunde bei der Sektion. Folgende Tabelle Behrings lehrt den Eintritt des Todes bei grösseren Dosen eines bestimmten Giftes:

Doppelte Giftdosis	—	Tod nach	40—48	St.
Zehnfache Giftdosis	—	,,	24	,,
Hundertfache Giftdosis	,,	,,	16	,,
Tausendfache Giftdosis	,,	,,	12	,,

Aus der Tabelle ist besonders das mit Deutlichkeit zu entnehmen, dass selbst bei enormer Steigerung der Giftdosis der Tod nicht momentan eintritt, sondern immer erst nach einer bestimmten Inkubationszeit.

Durch die Wirkung nach einer Inkubationszeit unterscheiden sich diese Bakteriengifte prinzipiell von den

Giften, durch die das Phänomen der Überempfindlichkeit ausgelöst wird. Vielleicht kann auch das Gift anderer Bakterien, die einen andern krankmachenden Modus haben, niemals momentan wirken, und die Überempfindlichkeit auslösenden Gifte haben mit den spezifischen Bakteriengiften vielleicht garnichts zu tun, sondern sind lediglich giftige Spaltprodukte von anderen Substanzen. Davon später mehr. —

Das unsterbliche Verdienst Behrings ist es, gezeigt zu haben,

1. dass das Diphtheriegift fähig ist, ein Gegengift im Körper zu erzeugen,
2. dass dieses Gegengift in der Blutflüssigkeit vorhanden ist,
3. dass es spezifisch ist, und
4. dass man die Gegengiftproduktion bei einem Tiere künstlich so steigern kann, dass mit dem Blute (Serum) dieses Tieres unzählige andere Tiere vor einer tödlichen Vergiftung geschützt werden und vergiftete Menschen geheilt werden können. Das bedeutet in der Tat eine Bekämpfung der Natur mit ihren eigenen Waffen, ein Bejahen, wo diese verneinen will.

Die Bakteriengifte bezeichnet man auch als Toxine, und deshalb die im Serum enthaltenen Gegengifte als Antitoxine.

Ein brauchbares antitoxisches Serum zu gewinnen ist keineswegs sehr einfach. Für die Gewinnung im Grossen haben sich Pferde am geeignetsten erwiesen. Für die Erzeugung eines guten Antitoxins ist dreierlei vor allem nötig: einmal ein brauchbares Gift, dann ein brauchbares Pferd und drittens eine grosse praktische Erfahrung.

Was den ersten Punkt betrifft, so hat sich gezeigt, dass längst nicht jedes Gift zu starker Antitoxinproduktion fähig ist. Im allgemeinen geben die starken Gifte die besten Resultate.

Auch ist längst nicht jedes Pferd befähigt, Antitoxin zu bilden. Es ist zwar bei fast allen eine aktive Immunisierung zu erzielen, aber bei vielen reicht das im Blute vorhandene Antitoxin nicht aus, um die Stoffe in brauchbarer Form auf andere Individuen übertragen zu können. Hat man dagegen ein Pferd gefunden, bei dem die Antitoxinproduktion gut ist, dann kann man diese durch geeignete Massnahmen ins Enorme steigern.

Für diese Steigerung ist aber eine grosse praktische Erfahrung nötig. Man kann hier keine Schemata aufstellen.

Im allgemeinen fängt man an mit der Einspritzung von sehr geringen Giftdosen, an denen das Tier nur leicht oder kaum merklich erkrankt. Dann steigt man in Zwischenräumen allmählich auf sehr grosse Dosen. Die Zwischenräume bemisst man nach dem Befinden des Tieres. Solange noch lokale und allgemeine Erscheinungen von der letzten Einspritzung her vorhanden sind, wird mit einer neuen Einspritzung gewartet.

Von Zeit zu Zeit wird dann dem Tiere Blut abgenommen und auf seinen Antitoxingehalt untersucht. Die Antitoxinbildung setzt nicht sofort nach der Einspritzung des Giftes ein, sondern zieht sich über einige Tage hin. Zeigt das Serum einen hohen antitoxischen Wert, so wird dem Pferde eine grössere Menge von Blut entnommen. —

Von grosser Wichtigkeit ist die Prüfung des Antitoxingehaltes. Hierzu bedient man sich nicht des direkten, sondern des indirekten Giftwertes.

Es hatte sich nämlich gezeigt, dass bei den frisch gewonnenen Giften der direkte und der indirekte Giftwert gleich sind. Bei längerem Stehen jedoch tritt häufig eine Verschiebung dieses Verhältnisses ein in dem Sinne, dass der direkte Giftwert erheblich abnimmt, während der indirekte, also die Fähigkeit, Antitoxin zu binden, erhalten bleibt.

Bei der Bestimmung des indirekten Giftwertes geht man so vor, dass man von einer bestimmten Antitoxineinheit ausgeht. Diese ist ursprünglich eine willkürliche Grösse. Ehrlich stellte sie seinerzeit gegenüber einem ihm zur Verfügung stehenden Gifte auf. Eine Dosis des Antitoxins, die 100 tödliche Minimaldosen des Giftes bis zur Unschädlichkeit absättigte, war eine Antitoxineinheit (Immunitätseinheit).

Man geht nun von der Antitoxineinheit aus und bestimmt die kleinste Menge des Toxins, die mit einer Antitoxineinheit gemischt, ein Meerschwein von 250 g in 4—5 Tagen tötet. Diese Toxinmenge wird auch als Limes Tod (L †) bezeichnet. Es ist das der indirekte Giftwert.

Von diesem gefundenen Giftwerte geht man nun aus bei der Bestimmung des Antitoxingehaltes eines zu prüfenden Serums. Ist der Limes-Tod-Wert für ein bestimmtes Gift auf die eben beschriebene Weise festgestellt, so mischt man mit dieser Dosis verschiedene Verdünnungen des zu prüfenden Serums und spritzt sie Meerschweinchen von 250 g subkutan ein. Findet man nun, dass die Giftdosis durch $^1/_{1000}$ ccm des Serums neutralisiert wird, sodass das Tier nach Einspritzung der Mischung am Leben bleibt,

so sagt man folgerichtig: das geprüfte Serum enthält in 1 ccm 1000 Antitoxineinheiten (Immunitätseinheiten = I. E.).

Diese Prüfung im Mischungsversuche ist in den meisten Staaten eingeführt. Es fragt sich nun: Was erfahren wir durch die auf diese Weise gewonnene Feststellung des Antitoxingehaltes?

Auf jeden Fall wird man annehmen müssen, dass wir dadurch einen Gradmesser besitzen für die Schutzkraft des Serums gegenüber einer Infektion mit dem Gifte, und, da die Erreger ebenfalls durch das Gift wirken, auch einen Gradmesser für die Schutzkraft gegenüber einer Infektion durch die Erreger. Behring und Ehrlich stehen dann weiterhin auf dem Standpunkte, dass der auf die geschilderte Weise festgestellte Antitoxingehalt auch einen Gradmesser abgebe für die Heilkraft des Serums. Und diese Ansicht scheint in der Tat für die grössere Zahl der Fälle zu Recht zu bestehen. Indessen hat schon seit Erfindung des Diphtherieserums ein so namhafter Forscher wie Roux darauf hingewiesen, dass der Schutzwert eines Serums keineswegs identisch sei mit dem Heilwerte.

Es ist deshalb in Frankreich eine andere Prüfungsmethode eingeführt, die beide Werte berücksichtigt. Zu dem Zwecke werden Gift und Serum getrennt eingespritzt. Um den Schutzwert festzustellen, wird zuerst das Serum und nach einem Zeitraume das Gift eingespritzt. Um den Heilwert festzustellen verfährt man folgerichtigerweise umgekehrt.

Bisher hat die Behring-Ehrlichsche Prüfungsmethode der erfahrenen Kritik noch standgehalten. Doch soll es keineswegs als unmöglich hingestellt werden, dass die Anschauungen Rouxs doch teilweise oder ganz zu Recht bestehen und dass uns vielleicht nur die Erkenntnismöglichkeit dafür mangelt. Wir müssen uns überhaupt daran gewöhnen, dass gerade in der experimentellen Biologie scheinbar Sicheres durch das Auftun neuer Erkenntnismöglichkeiten, die auf experimentell-deduktivem oder klinisch-anschaulichem Wege gewonnen werden können, in Frage gestellt und, mit dem Schleier menschlicher Unzulänglichkeit verhüllt, unserm Besitzstande entrückt werden kann.

Wir kommen nun zu den klinischen Erfahrungen, die mit dem Diphtherieserum gemacht wurden. Man sollte meinen, dass man sich darüber kurz fassen könne. Und doch haben gerade die Debatten des vergangenen Jahres im Hamburger ärztlichen

Vereine gezeigt, dass die Ansiehten über den Wert unter den Ärzten ausserordentlich geteilt sind. Und wenn man erwägt, dass dabei nicht die Redner, die für den Wert des Serums sprachen, sondern die, die sich ungünstig über das Serum ausliessen mit stürmisehem Zurufe begrüsst wurden, so erseheint es berechtigt, gerade in einem Buche, das für den Praktiker bestimmt sein soll, näher auf diese Verhältnisse einzugehen, als es vielleieht nötig wäre, wenn man danach urteilt, was in Lehrbüchern über dieses Thema zu lesen ist. Ich kann mich dabei an meine Ausführungen halten, die in der Med. Klinik (1910, Nr. 3) gedruckt sind. Die vorjährige und diesjährige Hamburger Epidemie zeigt einen so malignen Charakter, wie ein solcher seit Einführung des Diphtherieserums noch nicht beobaehtet wurde. Umso mehr werden die dabei gewonnenen Erfahrungen für eine Kritik des Serums zu verwerten sein.

Es ist eine wirklieh merkwürdige Tatsache, dass die Kliniker fast ohne Ausnahme den Wert des Serums anerkennen, die praktischen Ärzte dagegen in einer weit grösseren Zahl, als man denken sollte, diesem ablehnend gegenüberstehen. Dass man überhaupt ablehnt, kann an sieh nicht Wunder nehmen. Gibt es doeh sogar Ärzte, die zu den heftigsten Gegnern der Schutzpoekenimpfung zählen, die sicher eine der grossartigsten medizinischen Errungenschaften aller Zeiten ist. Überhaupt bringt man ja allen rein chemisehen Therapeuticis ein oft enthusiastisches Interesse entgegen, während die mit Aufbietung grösster und genialster Geisteskraft errungenen biologisch-therapeutisehen Bestrebungen von der Seite her angesehen werden. Das liegt vielleicht an der Gewohnheit. Die chemische Therapie ist alt; die biologische neu.

Die Frage über Wert und Unwert des Diphtherieserums kann einzig und allein durch die Beobachtung der Klinik, nicht dureh Einzelbeobachtung entschieden werden. Wir haben es mit einem Mittel zu tun, das nieht sehematisch in allen Fällen angewendet werden kann,. und das nicht immer Hilfe schafft. Wir müssen vor allem die Bedingungen kennen, dureh die die Wirksamkeit des Mittels eingeengt wird.

Die Wirkung des Serums als Schutzmittel ist so allgemein anerkannt und hat sieh so gut bewährt, dass man nicht nötig hat, lange darauf einzugehen. In den früheren Epidemien hatte sich herausgestellt, dass der Krankheitssehutz etwa drei Wochen dauerte. In der hiesigen starken Epidemie zeigte sieh dagegen, daß er in vielen Fällen nur etwa 10 Tage anhielt, ja, in einigen wenigen

Fällen versagte er überhaupt, trotzdem 3000 Antitoxineinheiten eingespritzt waren. Worauf dies in wenig Fällen beruhende Versagen beruht, kann ich noch nicht sagen. Ich führe es einstweilen auf individuelle ungünstige Verhältnisse der betreffenden Personen zurück, wodurch allerdings nicht viel gesagt ist. Aber immerhin ist dadurch soviel gesagt, dass in seltenen Fällen durch unbekannte Ursachen der Körper von dem zugeführten Schutzmittel keinen Gebrauch machen kann. — Im allgemeinen aber hat sich die Prophylaxe durch Seruminjektionen auch in dieser Epidemie bewährt.

Zur Schutzwirkung genügt eine Einspritzung von 500 Antitoxineinheiten (I. E.). Ist die Epidemie gefährlich, so steige man mit den Dosen. —

Weniger einheitlich zu überschauen ist die H e i l wirkung des Serums. Hier sind es vor allem d r e i Klippen, die man kennen muss, und an denen die Heilwirkung scheitern kann. Wenn man sie kennt, wird man sie in vielen Fällen umgehen können.

1. Das Diphtherieserum, als antitoxisches Serum, richtet sich nur gegen die Toxine, die Gifte des Diphtheriebazillus. Der Bazillus selbst wird von dem Serum nicht angegriffen. Da nun der Bazillus an sich nicht giftig wirkt, sondern nur durch die von ihm abgesonderten Gifte, so ist mit einer Zerstörung dieser Gifte in den meisten Fällen genug getan. Dadurch, dass die von den Bazillen abgesonderten Gifte immer wieder von dem im Körper kreisenden entgiftenden Serum zerstört werden, wird der Bazillus seiner krankmachenden Wirkung beraubt und geht dann, gleichsam ausser Gefecht gesetzt, in den meisten Fällen zugrunde.

Es gibt nun aber auch Fälle, wo die Bazillen nicht absterben. Die Diphtherie ist scheinbar überstanden, der Kranke ist entfiebert; dennoch beherbergt er noch lebende Bazillen bei sich. Da nun die durch die Einspritzung von Diphtherieserum gesetzte Immunität nur kurze Zeit anhält, so ist es möglich, dass nach einiger Zeit von neuem Diphtherie bei dem Betreffenden auftritt. Derartige Fälle gibt es. Natürlich kann der erneute Ausbruch einer Diphtherie in solchen Fällen vermieden werden durch erneute prophylaktische Einspritzung von Serum. Wenn nun aber dadurch der Betreffende auch selbst vor erneuter Diphtherie geschützt ist, so stellt er doch einen B a z i l l e n t r ä g e r dar, der für die mit ihm in Berührung kommenden Personen ausserordentlich gefährlich werden kann.

Derartige Fälle zählen glücklicherweise zu den A u s n a h m e n. Indessen muss man sie kennen und sich vergewissert

halten, dass hier mit einem antitoxischen Serum nicht viel zu machen ist. Ob es gelingt, durch ein Serum, das nicht nur gegen die Gifte, sondern auch gegen die Erreger selbst gerichtet ist, die Bazillen abzutöten, muss weiteren Untersuchungen überlassen bleiben.

2. Sehr wichtig ist die Menge der zugeführten Antitoxineinheiten. Es kommt natürlich nicht darauf an, dass dem Körper überhaupt Antitoxineinheiten zugeführt werden, sondern dass die zugeführten Mengen genügen, das kreisende Gift zu neutralisieren. Wenn nur ein Teil des Giftes zerstört wird, so ist dadurch für den Heileffekt nicht allzuviel gewonnen. Eine Dosis von 1000 I. E. reicht deshalb für viele Fälle nicht aus, zumal dann nicht, wenn schon einige Zeit nach dem Ausbruche der Krankheit vergangen ist.

Worauf die geschilderte neuerliche Schwere der Epidemie zurückzuführen ist, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden. Wahrscheinlich handelt es sich um eine Virulenzsteigerung der Erreger, die auf eine Steigerung der Gifte zurückzuführen wäre. Es könnten mehr Gifte oder stärkere Gifte abgesondert werden. Man wird also bei solcher Epidemie gut tun, nicht zu wenig Antitoxineinheiten zu geben.

Eine wiederholte Einspritzung von Serum schadet in den meisten Fällen garnichts. Wenn es zu Überempfindlichkeitserscheinungen kommt, so sind diese niemals bedrohlicher Natur. Die Serumkrankheit wird man im übrigen gern mit in Kauf nehmen, wenn man von der Diphtherie befreit wird, und nun gar das Serum wegen der möglicherweise einsetzenden Serumüberempfindlichkeit diskreditieren zu wollen, ist abgeschmackt. Wenn die Wirkung nach einer Einspritzung von 2000 I. E. ausbleibt, so gebe man ruhig am nächsten oder übernächsten Tage dieselbe oder eine noch höhere Dosis.

3. Das Wichtigste ist die Beachtung des Zeitpunktes der Einspritzung. Im Beginne der Erkrankung kreisen die Gifte des Diphtheriebazillus wahrscheinlich noch frei in der Körperflüssigkeit. Spritzt man zu solchem Zeitpunkte Serum ein, so kann das Gift noch vollkommen eliminiert werden. Beim Fortschreiten der Krankheit dagegen gehen die Gifte wahrscheinlich an Zellen und kreisen nicht mehr frei in der Flüssigkeit. Und solche an Zellen gebundene Gifte sind entweder garnicht mehr oder nur sehr wenig durch Serum zu beeinflussen. Und deshalb versagt die Einspritzung in so vielen fortgeschrittenen Fällen. Wenn man, wie bei der hiesigen Epidemie, in manchen

Fällen die schwersten Nekrosen der Magenschleimhaut und schwerste Herzmuskeldegenerationen sieht, dann kann man sich unmöglich vorstellen, was bei derartigen anatomischen Veränderungen die Einspritzung von Gegengift noch viel helfen soll.

Es ist in der Tat nicht einzusehen, was in moribunden Fällen eine Seruminjektion noch wirken soll. Aber noch viel weniger ist einzusehen, weshalb eine rechtzeitige Einspritzung versäumt wird, wenn die Diagnose auf beginnende Diphtherie gestellt ist.

Welche Hilfe eine rechtzeitige Einspritzung bringt, lässt sich demonstrieren bei solchen Kranken, die am ersten Tage der Erkrankung eingespritzt werden.

Das ganze Problem der Diphtherieheilung durch Serum hat seinen Angelpunkt in der möglichst rechtzeitigen Einspritzung.

Und deshalb sind auch alle ablehnenden Schlussfolgerungen, die man aus einer Allgemeinstatistik zieht, unbeweisend. Eine solche Statistik bringt die Zahlen aller an Diphtherie erkrankten und gestorbenen Personen. Sie bringt fernerhin, wenn sie spezialisierender wird, die Zahlen aller Fälle, die mit oder ohne Serum behandelt sind. Eine derartige Statistik ist natürlich ein ganz rohes, unzulängliches Fundament für die Behauptung, die Diphtherieserumwirkung sei illusorisch. Damit kann man gar nichts beweisen für oder gegen den Wert des Serums. Denn: nicht nur Behring, sondern auch die namhaftesten Kliniker haben sich die Finger wund geschrieben, dass die Serumeinspritzung nur dann wesentlichen Erfolg habe, wenn sie möglichst früh gegeben würde. In den späteren Stadien hilft das Serum nur wenig. Wenn man nun nicht ganz auf jegliche Logik verzichten will, so ist es klar, dass man sich ein Urteil über den Wert des Serums (ganz allgemein genommen) nur aus einer Statistik bilden kann — wenn man absolut mit Statistiken operieren will —, die den Forderungen Behrings und der Kliniker gerecht wird. Das heisst, wir werden fragen müssen: Wie ist die Sterblichkeit bei lege artis eingespritzten Patienten, also bei den in den ersten Tagen der Erkrankung behandelten? Aus der rohen allgemeinen Statistik kann man nur ersehen: Wie liegen die Verhältnisse vor und nach der Einführung des Serums? Darin ist absolut nicht ausgedrückt, ob das Serum richtig oder falsch angewandt ist. Und darauf kommt es an. Denn wenn beispielsweise in einem Staate das Serum immer nur kurz ante mortem eingespritzt würde, so käme eine Sterblichkeitsziffer heraus, die sich von der in der Vorserumszeit erhaltenen

in nichts unterscheidet. Wollte man nun auf eine derartige Statistik ein Urteil gründen, ob das Serum überhaupt irgendeinen Wert habe, so wäre das ein logischer Fehler allerersten Ranges.

Eine Statistik, die ein richtiges Urteil über den Wert der Serumbehandlung gibt, sei hier angefügt.

Tabelle I. Mit Serum behandelte Fälle.

Autor	Zahl der Serumfälle	Gesamt-Mortalität %	Mortalität in % am 1. Tag	am 2. Tag	am 3. Tag	am 4. Tag	am 5. Tag	am 6. Tag	nach dem 6. Tag
Welch	1498	14,2	2,3	8,1	13,5	19,0	29,3	34,1	33,7
Hilbert	2248	18,3	2,2	7,6	17,1	23,8	33,9	34,1	38,2
Sammelforschung der American Paediatric Society	5794	12,3	4,9	7,4	8,8	20,7	35,3	—	—
Sammelforschung des Oesterreichischen Sanitätswesens	2637	12,3	4,5	8,2	12,9	20,0	28,7	—	34,1
1. Sammelforschung des Reichsgesundheitsamtes	2228	17,3	6,9	7,4	15,5	18,1	35,4	33,0	31,7
2. Sammelforschung des Reichsgesundheitsamtes	9581	15,5	6,6	8,3	12,9	17,0	23,2	—	26,9
Sammelforschung der Deutschen Mediz. Wochenschr.	5833	9,6	4,2		16,9				
Schultze, Krankenhaus Bethanien, Berlin	602	17,6	6,9	progressiv steigend bis 45,0					
Aaser	212	9,9	0,0	0,9	11,6	18,1	40,0	25,0	50,0
Rauchfuss, Russische Sammelforschung	44631	14,6	3,7	8,2	16,2	25,9	—	—	—
Sammelforschung in London	2764	25,9	5,2	15,0	21,9	27,8	31,7		
Summe	78028	15,2	4,3	7,6	14,7	19,7	31,6	31,4	31,6

Tabelle II. Ohne Serum behandelt.

Autor	Zahl der behandelten Fälle ohne Serum!	Mortalität in % am 1. Tag	am 2. Tag	am 3. Tag	am 4. Tag	am 5. Tag	am 6. Tag
Aaser 1889—1894	2504	19	17	20	30	27	37

Mit dieser Statistik stimmen die von Lenhartz hier an einem grossen Materiale gesammelten Erfahrungen überein. Auch die Statistik der letzten gefährlichen Epidemie führt, wenn sie den Einspritzungstag berücksichtigt, zu fast denselben Resultaten.

Daraus geht dreierlei hervor:

1. Das Serum ist ein glänzendes Heilmittel.

2. Die möglichst frühe Einspritzung ist die einzig richtige Anwendungsart.

3. Bei richtiger Anwendung nützt das Serum in schweren Epidemien genau so viel wie in leichten. — —

Dass es natürlich Fälle gibt, wo das Serum auch dann versagt, wenn es am ersten Krankheitstage gegeben wird, ist selbstverständlich. Denn, wie überall, haben wir auch hier nichts Absolutes in der Hand, wo wir in einen Prozess eingreifen, der sich zwischen zwei Individualitäten (Bakterien und Mensch) abspielt, und wo wir unser Eingreifen bemessen müssen an biologisch-organischem Geschehen, über dessen individuelle Gestaltung wir im Einzelfalle so gut wie nichts erfahren können.

Neuerdings hat man übrigens, um den Effekt der Serumeinspritzung zu erhöhen, das Serum nicht nur subkutan, sondern auch intramuskulär und intravenös gegeben. Schon im Tierexperimente hatte es sich gezeigt, dass bei der intravenösen Serumeinverleibung vergiftete Tiere mit viel kleineren Dosen gerettet werden konnten, als bei der subkutanen. Auch beim Menschen wurde diese Anwendungsweise in Eppendorf während der letzten schweren Epidemie gewählt. Und es lässt sich nicht bestreiten, dass damit manchmal, besonders in schon vorgeschrittenen Fällen noch Erfolge erzielt wurden, die wohl bei einer subkutanen Einverleibung ausgeblieben wären. Wegen der schnelleren Resorptionsmöglichkeit des Serums scheint auch die intramuskuläre (Glutaeen) Einspritzung vor der subkutanen vorzuziehen zu sein.

Ob man hochwertige Sera, die beispielsweise in 1 ccm 1000 I. E. enthalten, mittelwertigen, die etwa 300—400 I. E. in 1 ccm enthalten, vorziehen soll, kann mit Sicherheit nicht gesagt werden. Einerseits braucht man bei Verwendung hochwertiger Sera dem Körper weniger Pferdeeiweiss zuzuführen; andererseits scheinen die mittelwertigen Sera besser auf die Krankheit zu wirken. Worauf das beruht, ist unklar, vielleicht auf gewissen chemisch-physikalischen Verhältnissen (Optimum).

Tetanus.

Der Tetanus ist eine Wundkrankheit. Die Bazillen bleiben an Ort und Stelle, wo sie in den Körper eingedrungen sind, liegen. Von hier aus entsenden sie ihr Gift. Und zwar haben bestimmte Organe eine besondere Affinität zu dem Gifte. Das sind besonders die nervösen Organe, Gehirn und Rückenmark. Wahrscheinlich

wandert das Gift von der Infektionsstelle die Nervenbahnen entlang, bis es in den Zentralnervenorganen anlangt und sich dort mit den Nervenzellen verbindet.

Das Tetanusgift wird künstlich ebenfalls aus Bouillonkulturen, die unter anaeroben Bedingungen gehalten werden, hergestellt. Während der ersten Tage ist die Bouillon getrübt, später klärt sie sich, und die Bazillen setzen sich am Boden ab. Die abfiltrierte Flüssigkeit enthält dann das Tetanusgift, das unter Toluol oder im Trockenzustande aufbewahrt wird.

Neben dem Tetanus hervorrufenden Gifte besitzen die Bouillonkulturen oft noch eine Substanz, die rote Blutkörperchen auflöst (Tetanolysin) und die uns hier nicht weiter zu interessieren braucht. Ein Parallelismus zwischen dem eigentlichen Gifte und dem Lysin besteht nicht.

Ebenso wie bei den Diphtheriebazillen eignen sich auch bei den Tetanusbazillen längst nicht alle Stämme zu einer starken Giftproduktion.

Das Tetanusgift eignet sich ganz besonders zum Studium der Toxin- und Antitoxinphänomene. Durch die Promptheit und Exaktheit seiner Wirkung machen die mit ihm erzeugten Phänomene oft den Eindruck mathematischer Exempel.

Das bei subkutaner, intravenöser und intraperitonealer Einspritzung so ausserordentlich stark wirksame Gift ist per os wirkungslos.

Zur Bestimmung des direkten Giftwertes benutzt man die kleinste Dosis, die, einer Maus unter die Haut gespritzt, das Tier nach frühestens 4 Tagen tötet. Die Berechnung erfolgt auf g Mäusegewicht. Hat man also festgestellt, dass 1 ccm eines Giftes 50 000 000 g Mäusegewicht tötet, so heisst das: für eine Maus von 10 g repräsentiert die Menge von 0,000 002 ccm Gift die tödliche Minimaldosis, für eine Maus von 20 g die Menge von 0,000 004 ccm Gift. Geht man etwas unter die tödliche Minimaldosis herunter, so bleiben die Tiere am Leben, werden aber tetanisch. Um so enorm kleine Giftmengen abzumessen, bedient man sich fortlaufender Verdünnungen.

Nun gibt es Tetanusgifte, von denen Bruchteile der tödlichen Minimaldosis (also etwa $^1/_5$ der Minimaldosis) die Tiere nicht mehr tetanisch, höchstens überempfindlich machen. Andererseits gibt es Gifte, von denen Bruchteile der tödlichen Minimaldosis noch ausgesprochenen Tetanus hervorrufen, den die Tiere aber überstehen. Beispielsweise macht von einem solchen Gifte $^1/_{12}$ der tödlichen Minimaldosis noch krank. Erst wenn man noch kleinere

Bruchteile verwendet, kommt man zu einer Dosis, durch die die Tiere nicht mehr krank gemacht werden. Es zeigen also die Gifte einen bedeutenden Unterschied zwischen der Dosis, die die Tiere im Minimum tötet und der Dosis, bei der die Tiere gerade ohne alle Krankheitserscheinungen bleiben. Die Differenz zwischen beiden gibt die Empfindlichkeitsbreite eines Tieres gegenüber einem bestimmten Gifte an. Diese Differenz heisst D-Wert (Differentialwert).

Einen derartigen Differentialwert (D-Wert) gibt es nicht nur für den direkten, sondern natürlich auch für den indirekten Giftwert. Beide Differentialwerte brauchen einander nicht gleich zu sein, ebensowenig, wie sich die beiden Giftwerte gleich zu sein brauchen

Wollte man die Bestimmung des Giftwertes, sei es des direkten oder des indirekten, nicht auf Grund der tödlichen, sondern der krankmachenden Minimaldosis vornehmen, was man natürlich an und für sich tun könnte, so würde man bei den einzelnen Giften zu ganz anderen Vergleichswerten kommen, als bei der jetzt üblichen Giftwertbestimmung.

Vor allem wichtig ist aber die Kenntnis des indirekten D-Wertes für die Immunisierung. Es zeigte sich nämlich, dass Gifte mit grossem D-Werte sich bedeutend besser zur Immunisierung und zur Erzeugung eines hochwertigen Tetanusantitoxins eignen, als solche mit kleinem D-Werte. — —

Spritzt man grössere Multipla der tödlichen Minimaldosis ein, so wird der Eintritt der ersten tetanischen Erscheinungen und des Todes bedeutend beschleunigt. Immer aber ist ein Inkubationsstadium zu beobachten, so dass bei Tieren, die selbst das Tausendfache der tödlichen Minimaldosis erhalten, noch immer 8 Stunden bis zum Einsetzen der tetanischen Krankheitserscheinungen vergehen. —

Wichtiger als die Ermittelung des direkten ist die des indirekten Giftwertes, also des Antitoxin neutralisierenden Wertes.

Man geht dabei wieder von einem Test-Antitoxin aus, das in Trockenform aufbewahrt wird, und von dem 1 g 100 Antitoxineinheiten enthält.

Zur Prüfung wird nicht 1 Antitoxineinheit, sondern immer $^1/_{1000}$ Antitoxineinheit benutzt. Diese Menge wäre also in 0,00001 g des Antitoxins enthalten.

Die Giftmenge nun, die mit $^1/_{1000}$ Antitoxineinheit gemischt die Tiere in 4—5 Tagen an Tetanus sterben macht, heisst $^1/_{1000}$

Gifteinheit. Dabei wird die Mischung in 0,4 ccm subkutan eingespritzt. Man verfährt dabei so, dass man sich eine Antitoxinlösung herstellt, von der 2 ccm $^1/_{100}$ A. E. enthalten. 2 ccm dieser Lösung mischt man mit 2 ccm einer 10fachen Verdünnung des Tetanusbouillonkulturfiltrates, also des zu prüfenden Giftes. Von dieser Mischung spritzt man einer Maus 0,4 ccm ein. Stirbt die Maus nach 4 Tagen an Tetanus, so sehen wir, dass 0,01 ccm des Giftes $^1/_{1000}$ Gifteinheit enthält. Bleibt das Tier am Leben, so muss im Prüfungsversuche der zu $^1/_{1000}$ A.-E. erfolgende Giftzusatz erhöht werden. Stirbt das Tier schnell an Tetanus, so muss die Menge des Giftes verringert werden.

Während man für die Bestimmung des direkten Giftwertes, wie wir schon sahen, das Körpergewicht des Tieres aufs genaue beachten muss, kann man es bei der Bestimmung des indirekten Giftwertes ausseracht lassen.

Bei frisch gewonnenen Giften ist der direkte Giftwert meist gleich dem indirekten. Bei längerem Aufbewahren unter Toluol nimmt dagegen oft der direkte Giftwert ab, während der indirekte erhalten bleibt. Derartige Gifte behalten aber nicht nur ihren Wert für die Antitoxingewinnung, sondern sind vielmehr noch geeigneter als die ursprünglichen Gleichgifte.

Derartig veränderte Gifte nennt Behring abgeschwächte Gifte. Er sieht die Abschwächung an als einen allotropen Zustand des ursprünglichen Giftmoleküls. Demnach würde dem ursprünglichen Giftmolekül dadurch, dass es ein abgeschwächtes wird, „weder etwas Materielles weggenommen, noch hinzugefügt. Aber es erleidet eine Verlangsamung seiner Reaktionsgeschwindigkeit, sodass der Neutralisierungsvorgang beim Zusammentreffen des Giftes mit seinem Antikörper längere Zeit in Anspruch nimmt".

Eine derartige Abschwächung der Gifte kann man auch künstlich beschleunigen durch Jodtrichlorid und durch Kontaktwirkung mancher Metalle.

Einseitig den indirekten Giftwert zu vermindern, ist bei frischen Giften unmöglich. Nur bei schon ganz abgeschwächten Giften gelingt es durch Ammonsulfatbehandlung den direkten Giftwert zu erhalten und den indirekten zu vermindern.

Beide Giftwerte werden aufgehoben durch Tetanusantitoxin und durch Erhitzung. Doch ist dabei zu bemerken, dass die flüssigen Gifte durch Erhitzung zerstört werden, die getrockneten dagegen selbst hohe Temperaturgrade vertragen können. —

Die Empfindlichkeit verschiedener Tierarten für das Gift ist sehr verschieden. Pferde sind sehr empfänglich. Etwas weniger als diese, aber noch sehr stark empfänglich, sind Meerschweinchen und weisse Mäuse. Tauben und Hühner dagegen sind sehr wenig empfänglich.

Eine umso bemerkenswertere Tatsache ist es, dass der indirekte Giftwert „unter allen Umständen prinzipiell gleich gefunden wird, welche Tierart man auch zu seiner Feststellung wählen möge".

Diese Tatsache erweist sich als sehr wichtig bei der künstlichen Antitoxinerzeugung für die Praxis. Behring machte davon Gebrauch, wenn ihm bei einem bestimmten Gifte nicht bekannt war, welche Mengen für die Antitoxinerzeugung brauchbar, aber für das Leben des Tieres noch nicht bedrohend waren. Er stellte sich dann Mischungen von Antitoxin und Gift her, von denen kleinere Tiere in der ihnen entsprechenden Menge noch leicht krank gemacht wurden. Mit dieser Dosis wurde dann auch bei grossen Tieren begonnen. Durch allmähliche Steigerung wurde dann eine solche Immunität geschaffen, dass die Tiere weiterhin mit antitoxinfreien Giften behandelt werden konnten.

Für die Erzeugung des Tetanusantitoxins zu praktischen Zwecken kommen hauptsächlich Pferde in Betracht. Ein Schema kann natürlich nicht gegeben werden. Die Individualität des Pferdes und die Individualität des Giftes spielen hier wieder die unberechenbare Rolle. Im allgemeinen verfährt man auch hier nach dem Prinzipe, nachdem durch kleine, kaum krankmachende Dosen eine genügende Grundimmunität geschaffen ist, mit den Dosen zu steigen. In den ersten Tagen nach einer erneuten Gifteinspritzung nimmt der Antitoxingehalt des Blutes häufig ab, um dann nach einigen Tagen wieder anzusteigen und dann grösser zu werden, als er vor der letzten Einspritzung war. Dieses Phänomen hat man die negative Phase genannt. Doch ist zu bemerken, dass diese negative Phase keineswegs in allen Fällen eintritt.

Die Prüfung des Antitoxins geschieht in ähnlicher Weise wie die des Diphtherieantitoxins. Hat man, wie wir vorher gesehen haben, für ein bestimmtes Gift an einem Testantitoxin den indirekten Giftwert festgestellt, so geht man nun umgekehrt für die Antitoxinprüfung von diesem indirekten Giftwerte aus. Man mischt alsdann $^1/_{1000}$ Gifteinheit mit verschiedenen Verdünnungen des zu prüfenden Serums und sieht zu, bei welcher Menge die Tiere nach 4—5 Tagen sterben. Alsdann hat man $^1/_{1000}$ Antitoxineinheit.

Man stellt also bei der Gift- und Antitoxinprüfung immer das eine Reagenz an dem andern ein, indem man die Wirkung im Tierkörper als Grundlage benutzt. Trotzdem ein so wechselseitiges Ding wie der Tierkörper an sich alles andere als eine mathematische Sicherheit bietet, kommt man dennoch zu Resultaten, die in ihrer Exaktheit an mathematische Aufgaben und Gesetze erinnern.

Ein solches Gesetz ist z. B. die Beobachtung, dass, wenn man Multipla von $^1/_{1000}$ Gifteinheit zur Feststellung des indirekten Tetanus-Giftwertes benützt, der relative Antitoxinbedarf zur Giftneutralisierung immer geringer wird. Während also bei der Mischung $^1/_{1000}$ Antitoxineinheit + $^1/_{1000}$ Gifteinheit das Tier nach 4—5 Tagen stirbt, bleibt es bei der in vitro erfolgten Mischung von $^1/_{50}$ Antitoxineinheit + $^1/_{50}$ Gifteinheit unter Überstehung leichter tetanischer Erscheinungen am Leben. — Gerade umgekehrt gilt ein solches Gesetz für die Diphtherie. Hier liegt die Sache so, dass bei Verwendung grösserer Giftdosen der relative Antitoxinbedarf zur Diphtheriegiftneutralisierung immer grösser wird.

Die Frage übrigens, ob der im Mischungsversuche festgestellte Antitoxinwert eines Serums einen wirklichen Massstab abgibt für den Tetanusschutz und die Tetanusheilung beim Menschen, hat Behring selbst als sehr wohl diskussionsfähig anerkannt. —

Wir kommen nun zu der Serumtherapie und der Serumprophylaxe des Tetanus.

Es ist bekannt, dass in vielen Fällen von ausgebrochenem Tetanus die Serumtherapie im Stiche lässt. Das wird erklärlich, wenn man sich vergegenwärtigt, dass das Tetanusgift ein Nervengift ist und auf dem Nervenwege wandert. Das eingespritzte Antitoxin wird auf dem Blut- und Lymphwege weiterbefördert und kommt so nur wenig oder überhaupt nicht mit dem Gifte, das auf dem Nervenwege wandert, in Berührung. Hat sich das Gift erst mit den Zellen des Zentralnervensystems verbunden, so ist eine Serumbehandlung so gut wie aussichtslos.

Noch mehr als bei der Diphtherie ist demnach beim Tetanus die Hauptforderung, möglichst sofort nach dem Auftreten der ersten tetanischen Symptome die Behandlung einzuleiten. Um eine möglichst ausgiebige Berührung mit dem Zentralnervensystem zu erzielen, hat man auch versucht, das Serum intradural oder intraspinal einzuspritzen. Die damit erreichten Erfolge sind nicht ungünstig.

Eine bestimmte Dosis kann für die Behandlung nicht angegeben werden. Es muss da von Fall zu Fall entschieden werden. Schwinden die tetanischen Erscheinungen nicht, so muss die Einspritzung so oft wie möglich wiederholt werden. Eine Dosis von 100—200 A. E. braucht nicht gescheut zu werden. Man kann dabei so vorgehen, dass etwa die Hälfte der Dosis intradural, die andere Hälfte intravenös oder subkutan injiziert wird.

In einzelnen Fällen, wo die Infektionswunde bekannt war, gelang es auch, schon ausgebrochenen Tetanus dadurch zu heilen, dass man das Antitoxin in den Nerven, dem entlang sich das Gift bewegte, spritzte. So wurde beispielsweise in Marburg in einem Falle, wo die Infektionswunde an der Hand lag, und wo es trotz subkutaner Antitoxineinspritzung zu Krämpfen des Armes kam, der Tetanus durch Einspritzung des Serums in den Nervus axillaris geheilt. Man kann sich vorstellen, dass das Gift somit auf seiner Wanderung zum Zentralnervensysteme gewissermassen abgefangen wurde. Ein solcher Fall spricht übrigens mit Deutlichkeit für eine Fortbewegung des Giftes auf dem Nervenwege.

Da indessen die meisten Fälle von Tetanus zu spät in Behandlung kommen, so ist das Gift schon zu weit an die Zentralnervenorgane herangelangt. Und somit ist der Erfolg einer Heilwirkung zweifelhaft.

Immerhin sind aber genügend gut beeinflusste Fälle bekannt — und in neuerer Zeit mehren sich günstige Urteile in der Tiermedizin — so dass man eine Serumbehandlung immer wieder versuchen soll. Es liegt ja auch bei der mangelhaften Heilwirkung nicht die Schuld an dem an sich tadellosen Serum, sondern an besonderen anatomisch-biologischen Verhältnissen, die einer Serumbehandlung ausserordentliche Schwierigkeiten in den Weg legen. —

Dass das Serum an sich zum mindesten ebenso vorzüglich ist wie das Diphtherieserum, geht, abgesehen von seiner in Experimenten nachzuweisenden Wirkung, unzweifelhaft aus der Bedeutung hervor, die es als Schutzmittel in der Praxis zu beanspruchen hat.

Sowohl aus der Menschen- wie tierärztlichen Praxis liegen Erfahrungen vor, die an Beweiskraft den Ergebnissen eines Experimentes nicht nachstehen.

Die Tetanusbazillen finden sich im Erdboden. Es ist also besonders auf alle Wunden zu achten, die mit dem Erdboden in Berührung gekommen sind. Wenn man möglichst bald

nach der Verletzung Serum einspritzt, so ist dadurch der Ausbruch eines Tetanus mit Sicherheit zu vermeiden.

Derartige Schutzimpfungen werden im Grossen vor allem im Kriege eine Rolle zu spielen haben.

Für die prophylaktische Einspritzung genügt eine Serummenge von 20 I. E.

Dysenterie.

Die bazilläre Dysenterie wird durch zwei verschiedene Mikroorganismen hervorgerufen: den Bazillus Shiga-Kruse und den Bazillus Flexner. Nur von dem Bazillus Shiga-Kruse hat man bisher ein Gift darstellen können.

Das Gift wird aus gut alkalischen Bouillonkulturen in ähnlicher Weise wie das Diphtherie- und Tetanusgift gewonnen. Die Alkaleszenz kann man beispielsweise dadurch erreichen, dass man zur neutralen Bouillon (Lakmus) 3% Soda hinzusetzt. Conradi hat das Toxin zuerst nachgewiesen. In neuester Zeit ist es an den Höchster Farbwerken am eingehendsten von Schottelius studiert worden.

Das Toxin unterscheidet sich von den klassischen, eben beschriebenen Bakterientoxinen durch seine grössere Stabilität. Und weiterhin ist seine Wirkung, was Exaktheit und Schärfe betrifft, keineswegs mit diesen zu vergleichen. So wirkt es beispielsweise bei subkutaner oder intraperitonealer Injektion nur schwach. Bei intravenöser Injektion dagegen ist die Wirkung einigermassen gut zu studieren. Man wählt am besten dazu Kaninchen. Meerschweinchen, Hühner und Tauben sind unempfänglich.

Bei intravenöser Injektion kann das Gift bei Kaninchen ähnliche Erscheinungen hervorrufen, wie sie bei menschlicher Dysenterie vorkommen. So kommt es zu hämorrhagischen Entzündungen, die sich meist auf den Blinddarm beschränken. Ausserdem treten Paresen und Paralysen der hinteren Extremitäten auf.

Das Serum kann am besten von Pferden gewonnen werden. Wenn die Auffassung richtig ist, dass die Dysenterie eine ähnliche Gifterkrankung sei wie die Diphtherie, mit dem Unterschiede, dass die Bakterienansiedelungsstätte der Dickdarm sei, so ist es nur folgerichtig, die Krankheit durch ein rein antitoxisches Serum zu bekämpfen. Ein Serum, das bakterienauflösende

Eigenschaften hat, würde auch kaum an die Bakterien herankommen. Man wird deshalb die Pferde mit dem Toxin behandeln. Auf diese Weise gelingt es, ein antitoxinhaltiges Serum zu gewinnen.

Dieses Serum kann man in ähnlicher Weise prüfen, wie das Diphtherieserum. Man kann also seine Giftneutralisierungsfähigkeit im Mischungsversuche feststellen. Oder man kann zur Feststellung des Schutzwertes dem Tiere zuerst Antitoxin und dann Gift, oder zur Feststellung des Heilwertes umgekehrt Toxin und dann Antitoxin einspritzen (cf. französische Methode zur Auswertung des Diphtherieserums).

Das Serum ist in der Praxis geprüft worden, und die Prüfung hat durchaus ermutigende Resultate ergeben. Amerikanische Autoren vergleichen seine Heilwirkung sogar mit der des Diphtherieserums. Ein abschliessendes Urteil lässt sich noch nicht abgeben, aber jedenfalls sind die Erfolge ermutigend. Man gibt nach der Schwere des Falles 20—100 ccm.

Es liegt auf der Hand, das Serum auch als Schutzmittel zu verwerten. Eine Schutzimpfung kann in Kriegszeiten sehr wichtig sein, wo die Dysenterie ja oft grosse Opfer fordert. Einstweilen liegen indessen noch zu wenig Tatsachen vor, aus denen sich Schlüsse ziehen lassen, zumal über die Dauer des Krankheitsschutzes. Scheinbar kommt man mit einer Dosis von 5—10 ccm aus. Vielleicht würde durch eine solche Serumschutzimpfung eine aktive Immunisierung überflüssig.

Eine solche aktive Immunisierung durch abgetötete Krankheitserreger erzeugt nämlich sehr starke lokale Reaktionen. Man hat deshalb allerdings später versucht, die Bazillen zugleich mit Serum einzuspritzen, wodurch man die Reaktionen vermieden haben will. In grossem Stile ist eine derartige Schutzimpfung von Japan im letzten Kriege durchgeführt worden. — Indessen besass man damals noch nicht die neueren guten antitoxischen Sera. Wenn die Dysenterie wirklich eine durch Toxine hervorgerufene Krankheit ist, dann wird man in ihrer Bekämpfung auch hauptsächlich mit dem Antitoxin zu rechnen haben. Und da dieses durch die Einspritzung abgetöteter Bazillen in unzulänglicher Weise erzeugt wird, wird von einer aktiven Immunisierung durch abgetötete Bazillen kein bedeutender Effekt zu erwarten sein.

Das Gesagte hat einstweilen natürlich nur Geltung für die durch den Typus Shiga-Kruse hervorgerufenen Epidemien. Ein hochwertiges antitoxisches Serum kann aus Höchst bezogen werden.

Botulismus.

Anhangsweise soll hier noch des Botulismustoxins gedacht werden. Es ist dies das von dem anaerob wachsenden Bac. botulinus produzierte Gift, das die Fleisch- und Wurstvergiftung hervorruft.

Das Gift wird künstlich ebenfalls aus Bouillonkulturen gewonnen. Es ist im Gegensatz zum Dysenteriegift sehr labil. Seine Giftigkeit ist gross, doch quantitativ nicht mit der des Tetanusgiftes zu vergleichen.

Während ein so starkes Gift wie das Tetanusgift per os ganz unwirksam ist, kann das Botulismusgift auch bei Aufnahme durch den Magendarmkanal zu ebenso tödlichem Ausgange führen wie bei andersartiger Einverleibung.

Man hat auch gegen dieses Gift ein antitoxisches Serum erzeugt, das im Mischungsversuche Gift zu binden vermag. Es zeigt dabei aber einen bedeutenden Unterschied gegenüber dem Diphtherie- und Tetanusserum, indem die Neutralisierung des Toxins sehr langsam erfolgt. Auch wirkt es im Tierversuche in längst nicht so kleinen Mengen.

Ob es deshalb möglich sein wird, durch ein solches antitoxisches Serum erkrankte Menschen zu heilen, müssen kommende Erfahrungen lehren. Da der menschliche Botulismus wohl eine reine Gifterkrankung darstellt, so müsste zum mindesten eine antitoxische Therapie erstrebt werden. Ob das bisher erzeugte Antitoxin (Institut für Infektionskrankheiten in Berlin) zum Ziele führt, oder ob es noch verbessert werden muss, oder ob sich einer antitoxischen Therapie beim Menschen ähnliche Schwierigkeiten entgegenstellen wie der Tetanustherapie, muss abgewartet werden. Jedenfalls sollte man das Serum versuchen.

Schlangengifte.

Wir verlassen damit die Gifte der bakteriellen Krankheitserreger und werfen noch einen kurzen Blick auf die tierischen Gifte, von denen uns besonders die Schlangengifte interessieren, um deren Erforschung sich besonders Calmette, dann Flexner und Noguchi verdient gemacht haben.

Die Schlangengifte enthalten zwei Arten von Giften. Das eine wirkt auf die Elemente des Nervensystems und wird

mit Neurotoxin bezeichnet. Das andere wirkt, wenn es subkutan einverleibt wird, an Ort und Stelle nekrotisierend; wenn es in die Blutbahn gelangt, ruft es Gerinnungserscheinungen hervor (Hämorrhagin).

Das erste dieser Gifte ist sehr hitzebeständig, das zweite wird durch Temperaturen von 75° zerstört.

Die Schlangen aus der Gruppe der Colubriden (Cobra) enthalten wesentlich das Neurotoxin, die Viperiden (Klapperschlange, Kreuzotter) besitzen dagegen fast nur Hämorrhagin.

Diese beiden Giftarten stellen die echten Toxine des Schlangengiftes dar. Doch enthält das Schlangengift noch andere wirksame Substanzen, von denen vor allem die zellösenden wichtig geworden sind. Unter diesen hat wiederum die Substanz, die sich gegen rote Blutkörperchen richtet und diese auflöst, anfänglich nur für die theoretische, neuerdings aber auch für die praktische Seite der Immunitätswissenschaft Bedeutung erlangt. Ein Parallelismus zwischen dem Neurotoxin und zwischen den gegen die roten Blutkörperchen gerichteten Substanzen besteht nicht, ebenso wenig wie ein Parallelismus zwischen dem eigentlichen Tetanusgift und dem die roten Blutkörperchen auflösenden Tetanolysin besteht.

Auf diese blutlösende Fähigkeit des Schlangengiftes, die bei allen Schlangengiften zu konstatieren ist, soll in einem besonderen Kapitel zurückgekommen werden.

Gegen die Schlangengifte lässt sich in ähnlicher Weise ein Antitoxin gewinnen, wie gegen Diphtherie- und Tetanusgift. Man kann auch hierfür wieder Pferde benutzen. Die ersten Einspritzungen müssen mit einem abgeschwächten Gifte vorgenommen werden. Calmette benutzte dazu eine 1proz. Lösung von Kalkhypochlorid, mit der kleine Giftmengen zu gleichen Teilen gemischt werden. Später steigt man dann allmählich unter Weglassung des Kalkhypochlorids, und bringt dann das Tier allmählich dazu, das hundertfache der tödlichen Minimaldosis und noch mehr zu vertragen.

Die Immunisierung ist keineswegs leicht. Das Serum der so behandelten Tiere besitzt starke antitoxische Eigenschaften. Diese können wiederum genau geprüft werden, indem man beispielsweise einem Kaninchen in die Vene des rechten Ohres 2 ccm Serum und in die Vene des linken Ohres 0,001 g Gift injiziert. Das Tier bleibt am Leben, während das Kontrolltier ohne Serum in 30 Minuten stirbt.

Da das Neurotoxin das in der Hauptsache wirksame Prinzip des Schlangengiftes darstellt, so kommt es darauf an, möglichst ein antineurotoxisches Serum zu gewinnen. Da Cobragift fast rein neurotoxisch wirkt, so eignet es sich besonders für die Behandlung, und das um so mehr, da die Neurotoxine aller Giftschlangen dieselbe Substanz zu sein scheinen.

Ein solches durch Immunisierung mit Cobragift gewonnenes Serum richtet sich also gegen alle Schlangengifte, die durch die neurotoxische Substanz wirken. Es richtet sich aber nicht gegen das Hämorrhagin. Man wird also für Länder, wo Schlangengifte mit Hämorrhaginwirkung eine Rolle spielen, Tiere zuerst mit Cobragift und dann mit Hämorrhagingift behandeln, sodass man in einem Serum antitoxische Substanzen gegen beide Giftwirkungen hat. Ein solches Serum heisst dann polyvalentes Serum.

Die Schlangengiftsera können nun beim Menschen wiederum zu Schutz- und Heilzwecken benutzt werden. Für die Schutzwirkung sollen kleine Serummengen genügen. Für die Heilwirkung werden Mengen von 10 bis 20 ccm angegeben.

Die möglichst frühe Einspritzung nach dem Bisse ist natürlich hier ganz besonders geboten, da die Schlangengifte sehr rasch wirken. So konnten Hunde noch vor dem Tode bewahrt werden, wenn ihnen drei Stunden nach der Giftinjektion das antitoxische Serum eingespritzt wurde. Erfolgte die Einspritzung später, war eine Rettung unmöglich.

Die Anwendung der Schlangensera ist dadurch natürlich sehr beschränkt. Jedenfalls ist aber der bedeutsame Beweis erbracht, dass eine Beeinflussung der so gefürchteten Schlangenbissvergiftung möglich ist.

Toxin — Antitoxin.

Ausser den bisher beschriebenen Toxinen hat man in neuerer Zeit auch bei anderen Krankheitserregern noch künstliche Toxine dargestellt, so beim Rauschbrand, der Cholera, dem Typhus und Paratyphus. Doch haben diese künstlich dargestellten Toxine bisher keine praktische Bedeutung erlangt, da die mit ihnen hergestellten antitoxischen Sera weder ausreichende Schutz- noch Heilwirkung entfalten konnten. Auf diese Verhältnisse soll später kurz eingegangen werden. Vielleicht ent-

sprechen diese künstlich dargestellten Gifte garnicht den Substanzen, mit denen die betreffenden Erreger im Tierkörper wirken. Oder, wenn die Erreger wirklich durch ein Gift wirken, so ist dies nicht die einzige und auch nicht die hauptsächlichste Angriffswaffe. Während man mit einem antitoxischen Diphtherieserum nicht nur gegen eine Infektion mit Toxin sondern auch gegen eine solche mit lebenden Kulturen schützen kann, ist ein Schutz gegen die eben erwähnten Krankheiten (Rauschbrand, Cholera etc.) durch reinantitoxisches Serum nicht möglich.

Wir müssen deshalb einstweilen noch darauf bestehen, die bisher behandelten Bakterien - Gift - Krankheiten als eine Klasse für sich anzusehen, über deren Entstehung und Bekämpfungsweise wir einigermassen orientiert sind.

Die diese bakteriellen Krankheiten auslösenden Gifte sind dadurch charakterisiert, dass sie:

1. Von den Bakterien in den Organismus und in die Kulturflüssigkeit abgesondert werden.
2. Sie gebrauchen, um zur Wirkung zu kommen, einer Inkubation.
3. In chemisch-physikalischer Hinsicht sind sie schwer dialysierbar.
4. Es lassen sich gegen sie im Tierkörper Antitoxine erzeugen, wodurch ihre Giftwirkung paralysiert wird.
5. Die gegen die Gifte gerichteten Antitoxine vermögen nicht nur die Gifte, sondern auch die lebenden Erreger unschädlich zu machen. Das ist gleichzeitig der beste Beweis dafür, dass die Erreger nur durch Gifte wirken.
6. Die Gifte scheinen nicht allgemeine, sondern spezifische Zellgifte zu sein. Und nur gegen solche scheint der Körper Antitoxine hervorbringen zu können. —

Eine andere Frage ist nun allerdings, wie wir uns die durch Gifteinverleibung hervorgerufene Antitoxinproduktion und die durch antitoxisches Serum zu bewirkende Giftvernichtung zu erklären haben.

Alle bisherigen Erklärungsversuche haben das Problem nicht völlig erschöpfen können. Es sind die mannigfachsten Theorien herangezogen worden, ohne dass eine bestimmte eine die andere überragende Beweiskraft beanspruchen könnte.

Über die Antitoxinbildung hat Ehrlich seine grosse Hypothese aufgestellt, die sich dahin zusammenfassen lässt:

„Dieselbe Substanz im lebenden Körper, die in der Zelle gelegen, Voraussetzung und Bedingung einer Vergiftung ist, wird Ursache der Heilung, wenn sie sich in der Blutflüssigkeit befindet." Danach nehmen wir an, dass das Gift auf Zellen so einwirkt, dass eine in den Zellen vorhandene, das Gift bindende Substanz sich mit dem Gift in der Zelle vereinigt und dadurch den Zelltod herbeiführt. Wird aber diese intrazelluläre giftbindende Substanz in die Blutflüssigkeit abgesondert, so wird sie zum Schutz- und Heilmittel.

Sollte diese geistreiche Hypothese zutreffen, dann wissen wir immer noch nicht, wie und wo sich dieser Prozess abspielt, ob er beispielsweise mehr nach chemischen oder physikalischen Gesetzen vor sich geht. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass die Antitoxinbildung durch Zellen nach den Gesetzen der Kolloidchemie geschieht. Doch Sicheres lässt sich darüber nicht sagen. —

Ebensowenig lässt sich etwas Sicheres sagen über die Art und Weise, wie das Toxin durch das Antitoxin entgiftet wird. Die mehr chemische Auffassung hat in der Seitenkettenhypothese Ehrlichs einen Ausdruck gefunden. Dieser gegenüber glaubte Arrhenius, dessen vielseitiges Genie sich auch mit dieser Materie befasste, zeigen zu können, dass es sich hier um unvollkommene Bindungen handelt und um Gleichgewichte, die von der Konzentration abhängig sind und eine grosse Ähnlichkeit besitzen mit denen, die zwischen schwachen Säuren und Basen bestehen. Behring neigt zu einer mehr physikalischen Auffassung, selbst zugebend, dass auch seine Theorie diskutierbar ist. Ich selbst habe mit Bilz und Siebert versucht, die Giftneutralisierung mit Hilfe einer Adsorptionstheorie zu erklären ohne mir einzubilden, dass wir dadurch die wirklichen Verhältnisse sicher getroffen haben.

Versuche über die Schlangengiftneutralisierung hatten es manchen Forschern wahrscheinlich gemacht, dass die Verbindung Toxin + Antitoxin Eigenschaften besitzt, die verschieden sind von den Eigenschaften des Toxins und Antitoxins allein. Und weiterhin konnte gezeigt werden, dass diese Verbindung Toxin + Antitoxin dissoziierbar ist. Aber auch dem ist widersprochen worden.

Manche Autoren haben es sich nicht verdriessen lassen, ihre Hauptarbeitskraft lediglich der Frage zuzuwenden, ob die Verbindung Toxin + Antitoxin reversibel sei oder nicht. Die Lösung aller dieser Fragen ist natürlich vom rein wissenschaftlichen Standpunkte aus interessant genug, doch wird sie uns in den

praktischen Erfolgen kaum weiterbringen, als wir jetzt schon sind. Und — das Faktum ist im letzten Sinne wichtiger, als seine Erklärung.

Jedenfalls sagt man wohl nicht zu viel, wenn man behauptet, die grössere Wahrscheinlichkeit spreche dafür, dass die Reaktion von Toxin und Antitoxin nach Gesetzen der physikalischen Chemie vor sich gehe. Speziell die Gesetze der Kolloidchemie scheinen vielleicht darauf anwendbar zu sein. Dafür spricht unter anderm der Einfluss der Zeit auf die Bindungsverhältnisse und die Beobachtung eines Optimums, d. h. der Einfluss bestimmter Konzentrationen der einzelnen Komponenten auf die Bindungsverhältnisse. Dafür spricht auch die Abschwächung des Giftes durch gewisse Kolloide.

Wenn wir indessen ehrlich sind, so müssen wir eingestehen, wir wissen es nicht. Wissen nicht, ob die Möglichkeit sich mit der Wirklichkeit deckt.

Und nun noch eins: Wir haben hier immerfort von antitoxischen „Stoffen" oder „Körpern" oder „Kräften" oder „Substanzen" geredet, worunter wir jedesmal dasselbe Etwas verstehen wollten. Schon die Verschiedenheit der Benennung zeigt unsere Unsicherheit in der wirklichen Erkenntnis. Wir wissen eben nicht, ob es sich um „Stoffe", oder „Kräfte" oder „Körper" handelt. Diese Begriffe, die uns die Ursache der tatsächlich vorhandenen Serumwirkung bezeichnen sollen, sind natürlich grob materialisierend. Wir sind keineswegs in der Lage, zu sagen, ob es sich um „Kräfte" oder „Körper" oder dergleichen handelt. Trotzdem können wir die Ausdrücke beibehalten, da wir ja mit irgendeinem Begriffe operieren müssen, wenn wir uns die Phänomene verständlich machen wollen. Wir müssen uns nur hüten, diese Begriffe als etwas Reelles zu nehmen und müssen uns des ideell-hypothetischen Charakters dieser und ähnlicher Ausdrucksweisen immer bewusst bleiben.

Übergang von Antitoxin auf das Kind.

Es wirft sich am Schlusse noch die Frage auf: Ist die an antitoxische Substanzen des Blutserums geknüpfte erworbene Immunität auch auf die Nachkommen vererbbar?

Einstweilen hat sich noch kein Beweis dafür erbringen lassen, dass eine solche erworbene Immunität vom Vater her vererbbar ist. Ebensowenig kann die Mutter die Immunität

vererben, wenn wir „vererben" in dem Sinne einer schon im Keime vorhandenen Anlage nehmen. Dagegen kann das Kind wohl von seiner Mutter her die antitoxischen Eigenschaften übertragen bekommen, aber nicht durch Vererbung, sondern durch Erwerbung.

Bei wohlerhaltener, normaler Plazenta ist der Übertritt der im mütterlichen Blute vorhandenen Antitoxine auf das Kind nicht möglich. Das Kind einer antitoxinführenden Mutter wird also normalerweise antitoxinfrei geboren.

Der Übergang antitoxischer Eigenschaften von Mutter auf Kind erfolgt somit meistens erst nach dem Austritte des Kindes aus dem Mutterleibe, und zwar durch den Saugakt. Es führt uns das zur Milch und ihren Beziehungen zur Immunität.

Diese Beziehungen sind rätselhaft in ihrem Wesen, aber doch klar erkenntlich in ihrer Erscheinung.

Die im Blutserum der Mutter vorhandenen antitoxischen Immunstoffe gehen auch auf die Milch der Mutter über, wenn auch nicht in der konzentrierten Form, wie sie im Serum vorhanden sind.

Diese in der Muttermilch vorhandenen antitoxischen Kräfte gehen nun wiederum auf das Blut des saugenden Neugeborenen über. Das erscheint auf den ersten Blick verwunderlich, wenn man Folgendes bedenkt: Man hat die Antitoxine bisher nur an die Eiweissproteine geknüpft gefunden. Werden die Eiweissproteine abgebaut, so werden auch die Immunkörper vernichtet. Und nun findet ja im Magendarmkanal des Neugeborenen ein Abbau der Milchproteine statt. Und trotzdem gehen die Antitoxine der Milch in das Blut des Neugeborenen über.

Ehrlich war der Erste, der in sehr schönen Versuchen die Übertragung von Antitoxin durch die Muttermilch nachwies. Später hat sich dann Römer um diese Frage grosse Verdienste erworben. Er zeigte, dass der Magendarmkanal Neugeborener Antitoxin durchlässt, während der von älteren Individuen dies nicht tut. Er zeigte weiter, dass ein grosser Unterschied in der Aufnahme des Antitoxins bestand, je nachdem das Muttertier mit fremdem Serum passiv antitoxische Immunität erhielt, oder das fremde antitoxische Serum als solches der an sich nicht antitoxinhaltigen Muttermilch erst in der Flasche zugesetzt wurde. Im ersten Falle war der Antitoxinübergang auf den Neugeborenen viel grösser, als im zweiten Falle. Ich habe dann diese Römerschen Ergebnisse auch für den Menschen bestätigen können.

Römer konnte dann weiterhin feststellen, dass auch ein grosser Unterschied bei der Verfütterung von nicht artfremdem, sondern von homologem Eiweisse besteht, je nachdem dieses Antitoxin an Milcheiweiss oder Serumeiweiss gebunden war. Das an homologes Milcheiweiss gebundene Antitoxin wurde in weit grösserer Menge vom Neugeborenen resorbiert, als das an homologes Serum gebundene Antitoxin.

Das eröffnet einen Blick auf vorher unbeachtete Geheimnisse.

Nicht nur, dass man allmählich den Vorzug der Rohmilch vor der aller genuinen Eigenschaften beraubten sterilisierten Milch schätzen gelernt hat. Es kommt auch, wie Römer richtig folgert, darauf an, in welcher Form diese Rohmilch verabreicht wird, ob als artfremde, oder als Muttermilch.

Auf diesem Gebiete bleibt der Forschung noch viel überlassen.

Der praktisch festgestellte Vorzug der Muttermilch vor allen anderen noch so guten Milcharten dürfte in dem immunobiologischen Verhalten der Muttermilch zu suchen sein. Das ist zwar ein teleologischer Standpunkt, aber ein berechtigter. Wie ja für unsern diskursiven Verstand jede teleologische Auffassung berechtigt ist, solange man sie lediglich als ein Hilfsmittel unserer Erkenntnis betrachtet. Für einen intuitiv erkennenden Verstand, wie es der unsrige nicht ist, ist die Möglichkeit zugleich Wirklichkeit. Und ein solcher braucht keine Teleologie. Wir aber brauchen die teleologische Betrachtungsweise. Nur soll man sie nicht mit der scholastischen causa finalis verwechseln. Der vortreffliche Chamberlain hat Recht, wenn er sagt: „Anatomie, Physiologie und Biologie ohne den beständigen Gebrauch des Begriffes wozu? warum? zu welchem Zwecke? betreiben zu wollen, würde so weit führen wie eine Mathematik ohne Zahlen." Und in der Tat ist die Erforschung des Zweckes der Hauptinhalt und die Hauptberechtigung aller biologischen Forschung. „Ein organisiertes Produkt der Natur ist das, in dem alles Zweck und wechselseitig auch Mittel ist" (Kant).

IV.

Die endotoxisch wirkenden Mikrobien.

Die Wirkungsweise.

Wir haben nun auf die Frage einzugehen: Wie wirkt die zweite Gruppe von Bakterien, und wie wehrt sich der Körper gegen ihre Wirkung?

Die Antwort darauf kann nicht mit irgendwelcher Sicherheit gegeben werden. Trotz einer Unzahl von Experimenten ist es unmöglich, sich eine definitive Meinung zu bilden. Eine Zeit lang schien es, als solle sich die Ansicht Pfeiffers die unbedingte Suprematie verschaffen. Dann aber wurde bald von verschiedenen Seiten gegen sie Sturm gelaufen. Und wenn diese Anstürme auch nicht die Pfeiffersche Lehre aus dem Felde zu schlagen vermochten, so deckten sie an ihr doch einige Blössen auf, die uns dazu nötigen, ihre Unbesiegbarkeit nicht mehr als unbedingt, sondern nur noch als wahrscheinlich zu betrachten.

Die ausgezeichnete Lehre Pfeiffers und seiner Schüler (vor allem Wolff-Eisners und Friedbergers) besagt etwa Folgendes:

Die Mehrzahl der Bakterien wirkt nicht durch abgesonderte Toxine, deren Wirkung im Körper durch Antitoxine aufgehoben wird, sondern durch die bakterielle Leibessubstanz selbst.

Während die Toxin-Bakterien an Ort und Stelle im Körper liegen bleiben, zeigt die zweite Gruppe das Bestreben, sich möglichst im Körper zu verbreiten. Wenn ihre giftigen Eigenschaften hauptsächlich an die Leibessubstanz geknüpft sind, so muss eben diese Leibessubstanz möglichst mit dem Kreislaufe oder den Organen in Verbindung gebracht werden. So überschwemmt denn auch beispielsweise ein Streptokokkus das Blut und somit die Organe des Kranken und kann nun dort, wohin er gelangt, durch seine Leibessubstanz krankmachend wirken.

Es ist ein nicht hoch genug einzuschätzendes Verdienst der Pfeifferschen Schule, nachgewiesen zu haben, dass die pa-

thogene Wirkung der Bakterien-Leibessubstanz nicht geknüpft ist an die lebenden Erreger selbst, sondern an Zerfallsprodukte der Bakterien. Es käme demnach die Krankheit und der Tod erst dann zustande, wenn die Erreger im Organismus zerfallen.

Diese toxischen Substanzen des Bakterienleibes unterscheiden sich von den abgesonderten Toxinen weniger in ihrer Wirkungsart als in der Art und Weise, wie sie vom Körper bekämpft werden. Es gelingt nicht, sie durch antitoxische Substanzen zu eliminieren. Man hat sie deshalb im Gegensatze zu den Toxinen Endotoxine genannt.

Die Wirkung der Endotoxine ist vom klinischen Standpunkte ganz gewiss schwer von der der Toxine scharf zu trennen. Indessen spricht gegen eine Verallgemeinerung allein schon die Erscheinung, dass wir bei den Endotoxinbakterien sehr häufig die Erreger in der Blutflüssigkeit finden. Es ist das sicher ein anderer Infektionsmodus (vergl. Typhus, Streptokokkenkrankheiten, Septikämien). Wenn die Bakterien nicht in den Kreislauf gelangen, so machen sie lokale Erkrankungen (Eiterungen, Erysipel). Die Wirkung scheint sich eben auf den Bannkreis der Bakterien zu beschränken.

Wir wollen der Einfachheit halber diese Bakteriengruppe als Endotoxinbakterien bezeichnen, ohne damit die Endotoxinlehre als ein für uns gültiges, unumstössliches Dogma stabilieren zu wollen.

Wir verstehen also unter Endotoxinen giftige Zerfallprodukte des Bakterienleibes. Dass die Bakterien durch Endotoxine wirken können, steht ausser allem Zweifel. Es fragt sich nur, ob sie allein dadurch wirken.

Am besten lässt sich die Endotoxinwirkung demonstrieren an zwei Phänomenen:

Spritzt man einem Tiere, das gegen eine bestimmte Bakterienart aktiv oder passiv immunisiert ist, diese Bakterien ein, aber nicht in lebender, sondern in abgetöteter Form, so kann das Tier bei geeigneter Dosierung sterben. Vermöge der Immunisierung verfügt es über bakterienauflösende Immunkräfte, auf die wir gleich näher zurückkommen werden. Durch diese Immunkräfte werden nun offenbar die abgetöteten Bakterien aufgelöst, und nun tritt die Wirkung der Zerfallsprodukte, der Endotoxine, ein. Sehr schön lassen sich diese Verhältnisse mit gewissen Colistämmen, die ich in jüngster Zeit studiert habe, demonstrieren. Ich spritzte beispielsweise einem Meerschweinchen

abgetötete Colibazillen ein. Ein anderes Tier bekam dieselbe Dosis abgetöteter Colibazillen, aber gemischt mit einem Immunserum, das diese Colibazillen aufzulösen vermochte. Dann blieb das erste Tier am Leben, aber das zweite starb. Bei dem zweiten Tiere erfolgte die Auflösung so rasch, dass es plötzlich mit den aus den abgetöteten Bazillen freigewordenen Endotoxinen überschwemmt wurde. Daraus geht also hervor, dass die Giftwirkung der Bakterien nicht an die lebenden Erreger selbst, sondern an bazilläre Zerfallsprodukte geknüpft ist.

Ein zweites Phänomen, das für die Endotoxinwirkung spricht, ist das folgende, das sich auch wieder sehr gut mit Colibazillen demonstrieren lässt: Spritzt man einem nichtimmunisierten und einem immunisierten Tiere eine bestimmte Dosis lebender Colibazillen ein, so bleibt — unter bestimmten Versuchsbedingungen — das nicht immunisierte Tier am Leben, während das immunisierte stirbt. Und zwar findet man bei dem toten Tiere keine lebenden Erreger mehr. Es ist kraft seiner Immunität die Erreger los. Offenbar war aber die Auflösung der Erreger zu rapide, und so wurde der Körper plötzlich mit den Endotoxinen überschwemmt, gegen deren Wirkung er sich nicht wehren konnte. Bei dem nichtimmunisierten Tiere erfolgt die Auflösung langsamer, der Körper wird mit den allmählich freiwerdenden Endotoxinen fertig; nach vorübergehenden Krankheitserscheinungen genest er. Aus diesem Beispiele lässt sich noch manches andere folgern, auf das nachher noch zurückzukommen sein wird. Jedenfalls geht daraus hervor, dass ein Tier trotz völliger Vernichtung der lebensfähigen Erreger doch an deren giftigen Zerfallsprodukten sterben kann. Dieses Phänomen des sogenannten sterilen Todes kann man noch in anderer Versuchsanordnung demonstrieren. Ich habe aber gerade dieses Beispiel gewählt, weil ich es nachher noch einmal zu benutzen habe. —

Steht also somit die Wirkungsmöglichkeit durch Endotoxine fest, so fragt es sich weiterhin: Welcher Art sind diese Endotoxine? Entweder könnten es ganz spezifische Gifte sein, ebenso spezifisch wie das Diphtherie- oder das Tetanusgift. Oder aber es könnte sich, wie Wolff-Eisner dies annimmt, lediglich um die Wirkung von körperfremdem Eiweiß handeln. Dass körperfremdes Eiweiss, und vor allem seine Spaltungsprodukte, giftig wirken, ist hinlänglich bekannt. Erwiesen ist auch fernerhin, dass die Giftigkeit der einzelnen Eiweissarten sehr verschieden ist. Und

endlich hat man noch keine immunisierenden Schutzstoffe erzeugen können, die sich gegen die Giftwirkung von körperfremdem Eiweisse gebrauchen lassen, ebensowenig wie man bisher Immunstoffe gewinnen konnte, die sich gegen die Bakterienendotoxine wirksam erweisen.

Es hat also die Annahme, dass die Endotoxinwirkung nichts weiter als die Wirkung artfremden Eiweisses ist, etwas sehr verlockendes an sich, etwas umso verlockenderes, als sie sehr einfache Verhältnisse schafft. Es würde dadurch allerdings, wie Wolff-Eisner ganz richtig deduziert, die Relativität der Begriffe Virulenz und Avirulenz noch deutlicher demonstriert werden. Denn man kann sich sehr gut vorstellen, wie somit ein an sich sehr wenig giftiges Bazilleneiweiss dennoch eine deletäre Wirkung ausüben kann, wenn unter bestimmten Bedingungen die sonst ungefährlichen Bazillen in dem Organismus wuchern. Durch die Auflösung der massenhaft gewucherten Bazillen könnten dann die an sich wenig giftigen Zerfallsprodukte durch die Summation ihrer Wirkung dennoch verderblich werden.

So verlockend diese Hypothese auch ist, so ist doch fraglich, ob sie den in der Natur vorhandenen Verhältnissen entspricht. Es müsste, sollte sie zurecht bestehen, erst bewiesen werden, dass alle durch Endotoxine hervorgerufenen Krankheitserscheinungen, da sie ja auf die giftige Wirkung von artfremdem Eiweiss zurückgehen sollen, in ihren grossen Grundzügen gleichartig sind. Wenn nun die durch Endotoxine hier hervorgerufenen Krankheitsbilder auch ganz gewiss unter sich nicht so differieren, wie die durch Toxine hervorgerufenen, so ist es doch sehr schwer, wenn man auch, wie ich selbst, ein noch so grosser Anhänger der vereinheitlichenden Methode ist, sie alle unter einen Hut zu bringen. Man könnte sich höchstens dadurch helfen, dass man sagt, die Giftigkeit der einzelnen Eiweissarten sei eben verschieden. Wenn sie quantitativ verschieden ist, so würde das der Hypothese keinen Abbruch tun. Nehmen wir aber eine qualitative Verschiedenheit der Eiweissarten an, so können wir mit viel besserem Rechte von einem dem bestimmten Erreger eigenen, seinem Eiweisse eigentümlichen, also von einem spezifischen Gifte sprechen.

Gegen die Annahme der Wirkung artfremden Eiweisses spricht meiner Meinung nach auch die sogenannte Polyvalenz der Stämme und die Möglichkeit einer Virulenzsteigerung. Unter Polyvalenz verstehen wir die Erscheinung, dass ein Stamm derselben Art sich biologisch anders verhält als

ein anderer. So können wir beispielsweise einen Streptokokkus A von einem anderen Streptokokkus B kulturell nicht von einander unterscheiden. Und doch hat B ganz andere Eigenschaften als A, die sich vor allem darin dokumentieren, dass man mit dem Steptokokkus A nicht gegen B immunisieren kann, selbst dann nicht, wenn sie dieselben Krankheitserscheinungen auslösen. Dass das Eiweiss ein und derselben Art so different sein soll, ist schwer verständlich.

Unter Virulenzsteigerung verstehen wir die Erscheinung, einem Bakterium, das eine schwache Virulenz besitzt, durch häufige Tierpassagen eine sehr starke Virulenz anzuzüchten. Die Virulenz kann so gesteigert werden, dass beispielsweise der Ursprungsstamm eine Tierart noch nicht mit einer Öse Kulturmaterial tötet, während von dem gesteigerten Stamme schon $^1/_{1000}$ Öse genügt, um den Tod der Tiere herbeizuführen. Das spricht sehr für die Steigerung einer spezifischen Giftsubstanz.

Doch will ich in dieser Frage nichts präjudizieren. Dazu ist sie noch viel zu wenig geklärt. Wenn irgendwo in der Immunitätswissenschaft, so gilt gerade hier das Wort Goethes: „Alles in der Natur ist einfacher, als man denken kann, zugleich verschränkter, als zu begreifen ist." —

Es fragt sich nun weiterhin, ob die Bakterien zur Entfaltung der Endotoxinwirkung, id est zur Entfaltung ihrer Pathogenität, erst vollkommen aufgelöst werden müssen, oder ob auch schon bei partieller Auflösung endotoxische Wirkung hervorgebracht werden kann. Im ersten Falle nähmen wir an, dass erst mit der Vernichtung der Lebensfähigkeit der Bakterien ihre endotoxische Wirkung zu Tage träte. Im anderen Falle könnten auch die lebenden Bakterien durch partielle Ausschwitzung von Protoplasmateilen krankmachend wirken, ohne durch diese Abstossung von Protoplasmateilen ihre Lebensfähigkeit einzubüssen.

Ob diese letzte Ansicht den Tatsachen entspricht, ist nicht zu sagen. Wenn sie es täte, schlüge sie scheinbar eine Brücke zu der Ansicht, derzufolge die Bakterienwirkung auf ein spezifisches Gift zurückzuführen ist, auf ein Toxin. Diese hypothetischen abgeschleuderten Protoplasmateile lassen sich bei oberflächlicher Betrachtung nur schwer von einem abgesonderten Toxine unterscheiden. Es könnte scheinen, als stritte man sich nur um des Kaisers Bart. Und doch ist das Problem von prinzipieller Wichtigkeit. Immerhin ist ein ausgeschwitzter oder abgeschleuderter Protoplasmateil nicht identisch mit einem sezernierten

Toxine, zumal es nicht gelingt, gegen seine Wirkung einen antitoxischen Immunkörper zu erzeugen. Die Analogie mit einer eigentlichen Toxinwirkung ist also, soweit unsere jetzigen Erkenntnismöglichkeiten uns zu urteilen erlauben, nur scheinbar.

Führt man nach dieser Ansicht die krankmachende Wirkung eines Erregers auf die bei seiner Auflösung frei gewordenen Giftsubstanzen zurück, so hat das nichts Gezwungenes an sich, selbst nicht in den Fällen, wo die Infektion sehr fudroyant verläuft und der Körper scheinbar von lebenden Erregern überschwemmt ist. Denn es hat sich zeigen lassen, dass es auch in solchen Fällen zu einer Auflösung von Bakterien kommt. —

Die Endotoxinlehre hat natürlich den Parallelismus von Giftmenge und Bakterienmenge zur Voraussetzung. Da die Giftigkeit an die Leibessubstanz der Erreger gebunden ist, so wirken die Erreger um so mehr, je grösser die Masse ist. Das ist bei den echten Toxinbildnern keineswegs der Fall.

Was die endotoxische Substanz selbst betrifft, so scheint sie sich durch ausserordentliche Labilität auszuzeichnen. Vielleicht ist das der Hauptgrund, weshalb es kaum gelingt, sie aus Bakterienkulturen darzustellen. —

Gegen diese Ansicht von der Bakterienwirkung hat man neuerdings eine andere ins Feld geführt, worin man sich bemüht, die Endotoxinwirkung mit der Toxinwirkung zu identifizieren. Man versucht die Unterschiede auf quantitative Differenzen zurückzuführen. Soviel sich die Sachlage einstweilen überblicken lässt, besteht diese Ansicht zu Unrecht. Zwischen Endotoxinwirkung und Toxinwirkung bestehen so bedeutende Unterschiede, dass die Pfeiffersche Lehre noch nicht erschüttert werden konnte.

Gibt man nun auch zu, dass ein prinzipieller Unterschied zwischen Endotoxinen und Toxinen besteht, so könnte man doch immerhin eine andere Frage aufwerfen: Entfalten diese Bakterien neben der Endotoxinwirkung, wenn auch nicht in allen, so doch in manchen Fällen eine typische Toxinwirkung?

Zur Beantwortung dieser Frage hat man sich hauptsächlich des Experimentes bedient. Die klinischen Beobachtungen sind weniger herangezogen worden. Und doch sind diese viel wesentlicher, da sie den natürlichen Verhältnissen entsprechen.

Die klinischen Erfahrungen nötigen nun keineswegs zu der Annahme einer neben der Endotoxinwirkung vorkommenden Toxinwirkung. Man hätte früher höchstens die Fälle heranziehen können, wo bei Puerperalinfektionen trotz sorgfältiger

Untersuchung im Blute keine Infektionserreger gefunden wurden, und wo man demnach an eine Vergiftung denken musste, die ihren Ursprung von im Uterus oder in der Scheide wachsenden Mikrobien nehmen sollte. Nun hat aber Schottmüller am Eppendorfer Krankenhause in ausserordentlich exakten Versuchen gezeigt, dass auch in solchen Fällen der Nachweis von Erregern im Blute gelingt, dass es sich dann aber nicht um aerobe, sondern um anaerobe Keime, vor allem Streptokokken und Gasbazillen handelt.

Ich selbst habe nur einige wenige Fälle von Erkrankungen gesehen, die mich stutzig machten und an eine Toxinwirkung denken liessen. Es handelte sich um Streptokokkenerkrankungen, wo die Erreger nicht das Bestreben zeigten, den Körper zu überschwemmen, sondern scheinbar an Ort und Stelle liegen blieben, und wo es trotzdem zu den heftigsten Vergiftungserscheinungen des Organismus kam. Schon das gewöhnliche Bild der Streptokokkenangina lässt ja an eine Vergiftung denken. Aber die von mir beobachteten Fälle zeigten einen auffallenden Verlauf. Es handelte sich um reine Streptokokkenanginen, die auf den Mandeln nur wenig Erscheinungen machten. Plötzlich traten die heftigsten Vergiftungserscheinungen auf, die sich klinisch besonders in einer gefährlichen Herzschwäche und anatomisch in einer Myokarditis dokumentierten. An dieser Vergiftung können die Kranken sterben. Genesen sie, so dauert die Heilung mehrere Monate. Im Blute lässt sich in aeroben Kulturen nichts nachweisen.

Haben wir es hier mit einer Giftabsonderung zu tun? Ich vermag es nicht zu bejahen. Etwas gesucht klänge es allerdings, wenn man sagte, die Streptokokken könnten an Ort und Stelle zerfallen, und dann ihre endotoxische Substanz in den Kreislauf gelangen. Oder wenn man annähme, es wären zeitweilig allerdings Erreger ins Blut übergetreten, aber sofort aufgelöst worden. Immerhin aber lässt sich bei dieser Erklärung die Schwere der Vergiftung nur schlecht mit einer Endotoxinwirkung ohne nachweisbare Erreger im Blute erklären. Dahingegen halte ich es für sehr wohl möglich, dass man in solchen Fällen ebenso wie bei den vorhin erwähnten Puerperalinfektionen anaerobe Erreger im Blute fände. Untersuchungen darauf hin sind in den beobachteten Fällen nicht gemacht worden. Mit dem Nachweise anaerober Keime im strömenden Blute wäre die Annahme rein toxischer Wirkung nicht mehr nötig, ebensowenig wie bei den jetzt aufgeklärten Puerperalinfektionen.

Nun ist es einigen Forschern gelungen, von Bakterien, die bis dahin als reine Endotoxinbildner galten, in künstlichen Kulturen ein Gift darzustellen. Dieses Gift wurde als typisches Toxin angesprochen, und demgemäss wurde behauptet, dass man damit auch ein antitoxisches Serum erzeugen könne.

Angenommen, dass diese Angaben auf Richtigkeit beruhen, so haben uns diese Ergebnisse praktisch doch nicht weiter geführt. Und das könnte daran liegen, dass die betreffenden Bakterien ein derartiges Gift, wie man es in Kulturen künstlich darstellen kann, bei der natürlichen Infektion im Organismus gar nicht bilden. Die russische Choleraepidemie gab den besten Prüfstein für die Bewertung derartiger antitoxischer Sera. Es zeigte sich nämlich, dass, wenn man überhaupt von einer Beeinflussung der Cholera durch Serum sprechen konnte, diese nicht durch die zweifellos antitoxischen, sondern durch die gegen die Bakterien gerichteten (bakteriziden) Sera herbeigeführt werden konnte. Auch im Experimente zeigte es sich, dass die rein antitoxischen Sera wohl gegen eine Infektion mit dem bazillenfreien Gifte, nicht aber gegen eine Infektion mit lebenden Erregern zu schützen vermögen. Wenn sie dennoch schützen, so ist dieser Effekt auf die in ihnen enthaltene bakterizide Quote zu setzen. Man vergleiche damit die Verhältnisse bei der Diphtherie, wo das antitoxische Serum eine Infektion mit lebenden Diphtheriebazillen sowohl schützend wie heilend zu beeinflussen vermag, und man wird zugeben, dass die bisherigen antitoxischen Sera bei den endotoxinbildenden Bakterien vollkommen versagt haben. Dieses Versagen könnte an dreierlei Ursachen liegen. Erstens könnte das künstlich hergestellte Gift nicht dem natürlich gebildeten (hypothetischen) Gifte entsprechen. Zweitens könnte es daran liegen, dass die Bakterien nicht nur toxisch, sondern auch endotoxisch wirken und dass die antitoxischen Sera natürlich nicht gegen die Endotoxinwirkung gerichtet sind. Endlich ist es aber noch garnicht einmal erwiesen, dass die Bakterien im Körper derartige Gifte bilden, wie man sie auf künstlichem Wege hergestellt hat.

Umgekehrt muss man nun auch gerechterweise zugeben, dass solche Fälle, wo wir nicht in der Lage sind, kulturell ein Gift, beispielsweise ein Streptokokkengift darzustellen, an sich nicht gegen die Annahme sprechen, dass im Körper die Streptokokken trotzdem ein Gift absondern könnten. Die richtige Darstellung des Giftes scheiterte dann eben an der Mangelhaftigkeit unserer Methoden. Aber diese Mangelhaftigkeit könnte

ja jederzeit durch eine brauchbare Entdeckung überwunden werden.

Auf jeden Fall sehen wir aber, dass die Frage nach dem Toxin dieser Bakterien noch keineswegs irgendwelche sichere Antwort erlaubt. Wir können einstweilen nur soviel sagen, dass, wenn eine Toxinbildung überhaupt in Betracht kommt, diese nicht mit der Endotoxinwirkung ohne weiteres identifiziert werden kann.

Aggressine.

Wir werden demnach annehmen müssen, dass eine deletäre Wirkung dieser zweiten Gruppe der Bakterien auf zweierlei Weise zustande kommen kann. Einmal durch ein Versagen der Abwehrmassregeln des Körpers, auf die wir nachher gleich genauer eingehen werden, und zweitens durch eine Überschwemmung mit Giftstoffen, die zumeist durch die Auflösung der Bakterien in Freiheit gesetzt werden.

Was das Versagen der Abwehrmassregeln betrifft, so könnten die natürlichen und immunisatorisch erzeugten Substanzen des Körpers durch Bakterienbestandteile oder irgendwelche andere Ursachen gebunden werden. Wenn ein Diphtherieantitoxinmolekül sich mit einem Toxinmolekül verbunden hat, um dessen Wirkung zu vernichten, so kann es gegen ein anderes Toxinmolekül nicht mehr verwandt werden. Es ist gleichsam verankert (Ehrlich). Ebenso könnten die bakterienauflösenden Stoffe verankert werden durch ihre Verbindung mit Bakterienbestandteilen.

Wenn wir die Infektion so betrachten, so spielen bei ihr die Bakterien eigentlich eine passive Rolle, ganz im Gegensatze zu den Toxinbakterien, wo den Bakterien durch Möglichkeit der aktiven Giftabsonderung auch eine sehr aktive aggressive Rolle zukommt. Es fragt sich nun, ob eine derartige aktive Rolle nicht auch den Endotoxinbakterien zukommt. Es könnte von vornherein nicht Wunder nehmen, wenn diese sich, entsprechend dem Charakter der Endotoxinwirkung, von der aktiven Rolle der Toxinbakterien erheblich unterschiede.

Nun haben in der Tat österreichische Forscher (Bail, Weil und Braun) eine derartige aktive, aggressive Rolle der

Endotoxinbakterien nachweisen zu können geglaubt. Ihrer Ansicht ist heftig widersprochen worden. Trotzdem halten sie sie, wenn auch nicht in der ursprünglichen Form, aufrecht. Ich selbst habe mich anfangs durch das autoritativ-überlegene Auftreten der Gegner dieser Lehre bestimmen lassen, der Lehre keine grössere Aufmerksamkeit zu schenken, stehe aber, seitdem ich eigene Versuche in ähnlicher Richtung angestellt habe, keineswegs mehr auf dem Standpunkte, die sogenannte Aggressinlehre könne so ohne weiteres vom hohen Koturn herab abgeurteilt werden mit einer zwar konzilianten aber mitleidigen Anerkennung der fleissigen Arbeit ihrer Entdecker. Die Verteidigung ihrer Lehre ist wesentlich an den Entdeckern selbst hangen geblieben. Diese Verteidigung ist aber so beachtenswert, dass die Sache trotz manches: „Roma locuta, causa finita" noch keineswegs erledigt zu sein scheint. Ich gehe deshalb hier kurz auf die Aggressinlehre ein.

Während man sich bei den reinen Endotoxinbakterien die deletäre Wirkung der Erreger wenigstens leidlich erklären kann, so gibt es eine Untergruppe, die hohe Infektiosität zeigt, deren Leibessubstanz aber scheinbar nur sehr wenig oder überhaupt nicht giftig ist. Man könnte diese als eine dritte Gruppe von Bakterien auffassen und sie als Aggressinbakterien bezeichnen. Es sind das vor allem die Erreger von Tierseuchen (hämorrhagische Septikämie, Milzbrand). Bei diesen Krankheiten vermehren sich die Keime ganz ausserordentlich, und diese enorme Vermehrungsfähigkeit scheint, da das Bakterienprotoplasma nicht giftig zu sein scheint, die Hauptursache des Todes der Tiere zu sein. Es fragt sich, wie kommt diese Vermehrungsfähigkeit zu Stande?

Bail wies nun in Oedemen und Exsudaten der infizierten Tiere einen Stoff nach, den er für die Vermehrungsfähigkeit der Bakterien verantwortlich macht. Dieser Stoff soll von den Bakterien herstammen und derart wirken, dass er die Schutzkräfte des Körpers von den Bakterien fernhält. Er nannte ihn Aggressin. Durch Vorbehandlung mit diesem von lebenden Erregern freien Aggressin wird eine Immunität erzeugt, die sich gegenüber einer Infektion mit lebenden Bakterien bewährt. Diese Immunität soll auf Gegenstoffen beruhen, die gegen die Aggressine gerichtet sind, die also fähig sind, die Bakterien ihrer Vermehrungsfähigkeit und damit ihrer Infektiosität zu berauben.

Auf die Darstellung der Aggressine kommen wir im technischen Teile zurück. Ihre experimentell nachzuweisenden Haupt-

eigenschaften wären die, dass sie eine Infektion zu erhöhen vermögen. Sie können eine schwache Infektion zu einer starken machen, indem sie, wie Bail annimmt, die Schutzkräfte des Körpers fernhalten und so für die Bakterien die Möglichkeit expansiver Wucherung schaffen. Und ferner kann man mit ihnen immunisieren.

Von den Gegnern der Aggressintheorie verdienen vor allem Wassermann und Citron Beachtung. Die Angriffe von Dörr sind so wenig geschickt, dass sie keiner Erwähnung bedürfen.

Wassermann und Citron stellten fest, dass infektionsbefördernde und immunisierende Stoffe nicht nur im infizierten Tierkörper entstehen, sondern auch künstlich durch Schüttelextrakte von Bakterienkulturen dargestellt werden können. Sie führen die Aggressinwirkung zurück auf eine Bindung der bakterienabtötenden Schutzstoffe des Körpers. Andere Autoren glaubten, für die Infektionsbeförderung der Aggressine eine Giftwirkung verantwortlich machen zu können.

Beiden Ansichten konnten die österreichischen Forscher begegnen. Eine Giftwirkung scheint in der Tat nicht in Betracht zu kommen. Was die Versuche Wassermanns und Citrons betrifft, so muss zugegeben werden, dass mit künstlichen Bakterienextrakten eine Infektionsbeförderung erzielt werden kann dort, wo bakterienabtötende Stoffe mitspielen. Dabei scheint die Infektionsbeförderung in der Tat auf einer Bindung (Verankerung) dieser Schutzstoffe zu beruhen. Indessen scheinen die Aggressine auch bei diesen Krankheiten (Typhus, Cholera) nach einem anderen Mechanismus zu wirken. Mischt man nämlich zu einem bakterienauflösenden Immunserum eine kleine Menge künstlichen Bakterienschüttelextraktes, so wird die Bakterienauflösung (durch Verankerung der Immunstoffe) gehemmt. Diese Hemmung tritt aber nicht ein, wenn man Aggressin, selbst in grossen Mengen, mit Immunserum mischt. Ausserdem wirkt das Aggressin auch dort infektionsbefördernd, wo keine bakteriziden Kräfte vorhanden sind (Hühnercholera beim Meerschweinchen und Kaninchen).

Wir hätten uns demnach vorzustellen, dass gewisse Mikroorganismen im Körper einen Stoff bilden können, mit dem sie aktiv hemmende Schutzvorrichtungen des Körpers überwinden, und wodurch ihnen eine schrankenlose Vermehrung ermöglicht wird. Dass es sich bei der Vermehrung nicht um ein einfaches widerstandsloses Wuchern handelt, sondern um die aktive Über-

windung von hemmenden Einflüssen, kann am besten aus Folgendem ersehen werden:

Das Kaninchen wird durch den Hühnercholerabazillus in jedem Falle getötet. Das Meerschweinchen bekommt bei subkutaner Infektion nur lokale Krankheitserscheinungen. Bakterienabtötende Schutzstoffe besitzen aber beide Tiere nicht, sodass die Bedingungen für eine Infektion gleich sind. Um ein widerstandsloses Wuchern kann es sich also bei der Infektion nicht handeln, sondern es liegt nahe, anzunehmen, dass andersartige als bakterienauflösende Hemmungsstoffe im Kaninchenkörper überwunden werden, da es dort zur Produktion von Aggressin kommt, während dieses Aggressin im Meerschweinchenkörper nicht gebildet werden kann, und deshalb dort die Gegenstoffe eine schrankenlose Vermehrung hintanhalten.

Ähnliche Verhältnisse werden aufgedeckt durch die Beobachtungen bei der Immunität gegen Hühnercholera. Das Immunserum wirkt nicht durch bakterientötende Stoffe, es tötet im Tierkörper die Keime nicht ab und beeinflusst die Keime auch nicht in ihrer Virulenz bei Übertragung auf nichtgeschützte Tiere. Und doch schützt es gegen die Infektion, scheinbar dadurch, dass es die Vermehrung der Bakterien aufhält. „Da eine Einwirkung des Immunserums auf die Bakterienzelle nicht zustande kommt, so muss man annehmen, dass es auf ein Produkt der Bakterien wirkt, ähnlich wie ein antitoxisches Serum, das durch Paralysierung des Toxins Schutz verleiht" (Weil).

Durch diese Feststellungen ist es zum mindesten wahrscheinlich gemacht, dass den Bakterien mancher tierischer Seuchen, wie denen der hämorrhagischen Septikämie und des Milzbrandes in der Tat eine aktive aggressive Rolle bei der Infektion zukommt.[1])

Auch bei den Bakterien, die nicht diese expansive Wachstumstendenz zeigen, und die gerade in der menschlichen Nosologie eine grosse Rolle spielen, wie z. B. Typhus-, Cholerabazillen, Streptokokken können Aggressine nachgewiesen werden. Es fragt sich indessen sehr, ob ihnen bei der Infektion mit diesen Erregern eine wesentliche Bedeutung zukommt. Angenommen, dass die Aggressine Stoffe sui generis sind, dann käme ihre Wirkung bei diesen Erregern menschlicher Krankheiten sicherlich nur neben der eigentlichen Endotoxinwirkung in Betracht. Die Endotoxinwirkung bliebe die Hauptsache. Sind die Aggressine aber bei diesen Krankheiten nichts anderes als die Endotoxine, ist die aggressive Wirkung nur eine

[1]) Man könnte in diesen Fällen von Aggressinbakterien sprechen.

partielle Wirkung der Endotoxine, so käme ihr auch in diesem Falle eine nicht zu übersehende Bedeutung zu.

Wie man sich die Wirkung der Aggressinstoffe erklären soll, darüber können nur Mutmassungen ausgesprochen werden, die wegen ihres rein hypothetischen Charakters hier nicht erwähnt zu werden brauchen. —

Ist man sich nun auch über die theoretische Deutung der Feststellungen Bails und seiner Mitarbeiter nicht einig, so musste von allen Nachprüfern zugegeben werden, dass sie in praktischer Hinsicht einen grossen Fortschritt bedeuten. Und das ist ja doch die Hauptsache.

Es konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe der Aggressine bei solchen Krankheiten, bei denen es bisher überhaupt nicht oder nur sehr schwer gelang, Immunität zu erzeugen, wie bei der Hühnercholera, sowohl aktive wie passive Immunität leicht zu erzielen ist.

Dass neben den Aggressinen in einem Exsudate auch noch bakterienabtötende Stoffe vorhanden sein können, habe ich selbst vor mehreren Jahren gezeigt.[1]) Ich konnte in manchen Fällen eine optimale Wirkung von Aggressinexsudaten nachweisen, die bei genauer Betrachtung sehr für die Auffassung Bails und seiner Mitarbeiter zu verwerten ist.

Die Mittel des Körpers zur Überwindung einer endotoxischen Bakterieninfektion.

a) Gelöste Stoffe.

Soweit es uns unsere Erkenntnismöglichkeit erlaubt, sehen wir, dass die Endotoxinbakterien beim Menschen einen viel komplizierteren Infektionsmodus besitzen, als die echten Toxinbakterien. Schon dass keine Einigung über die Auffassung ihrer Wirksamkeit erzielt werden kann, spricht zu sehr für die Unsicherheit unserer Kenntnis. Will man aber einen Gegner bekämpfen, so ist es zum mindesten vorteilhaft, wenn nicht notwendig, seine Angriffsmittel zu kennen. Sind also unsere Prämissen falsch, so können wir uns nicht wundern, wenn unser Bekämpfungsplan uns nicht zum Ziele führt. Andererseits kann das Versagen unseres

[1]) Mitteilungen aus den Hamburgischen Staatskrankenanstalten.

Bekämpfungsplanes auch daran liegen, dass unsere Prämissen zwar richtig sind, unsere Mittel aber nicht ausreichen.

Nehmen wir nun an, unsere Prämisse sei richtig: Die Bakterien der zweiten Klasse wirken durch Endotoxine, vielleicht daneben auch noch durch Toxine oder Aggressine. So müssen wir uns in unserem Bekämpfungsplane, entsprechend der Eigenart der Endotoxinwirkung, gegen die Bakterien selbst wenden. Wir müssen versuchen, die Bakterien, die ja die giftige Substanz in ihrem Innern tragen, zu eliminieren. Da mit einer Vermehrung der Bakterien auch eine Vermehrung potentieller endotoxischer Energie Hand in Hand geht, so müssen wir unser Augenmerk vor allem darauf richten, die Lebensfähigkeit der Bakterien zu vernichten.

Da nun aber der Zerfall der Bakterien nicht identisch ist mit der Ausschaltung ihrer Wirkung, da vielmehr im Gegenteile durch die Auflösung der Bakterienleiber erst das Gift frei gemacht wird, und da im Körper solche endotoxische Leibessubstanz schon bald nach der Infektion freigemacht wird, so müssten wir gleichzeitig bedacht sein, diese Endotoxinwirkung zu paralysieren.

Sollte daneben noch eine Toxin- und Aggressinwirkung eine Rolle spielen, so müssten auch gegen sie geeignete Mittel gefunden werden. — —

Es fragt sich nun: Welche Mittel stehen dem Körper zur Verfügung, um eine Infektion mit Endotoxinbakterien zu bekämpfen? Und ferner: Wie können wir den Körper in diesem Kampfe unterstützen oder ihn überhaupt erst für diesen Kampf fähig machen?

Unsere erste Frage zerlegt sich folgerichtigerweise in die beiden Unterfragen: Welche Mittel kann der Körper mobil machen zur Abtötung der Bakterien? Und zweitens: Welche zur Eliminierung der giftigen Substanzen?

Jeder Körper besitzt nun normaler weise gleichsam desinfizierende, bakterienabtötende Kräfte. Es sind das gelöste Stoffe, die in den Körperflüssigkeiten nachweisbar sind, und die man als Bakteriozidine bezeichnen kann. Dass es freikreisende Bakteriozidine in der Blutflüssigkeit gibt, ist mit Sicherheit nachgewiesen.

Und zwar gibt es zwei Arten von Bakteriozidinen:

1. humorale Bakteriozidine (Serumstoffe),
2. leukozytäre Bakteriozidine (Plasmastoffe).

Die humoralen Bakteriozidine sind unbekannter Herkunft. Die leukozytären stammen von Leukozyten, sie sind vielleicht identisch mit dem Fibrinogen.

Ich selbst habe mich mit meinen Schülern mit der Erforschung beider Stoffe beim Menschen eingehender beschäftigt.[1]) Meine Befunde sind von Rubritius am Hüppeschen Institute bestätigt und erweitert. Schneider gebührt das Verdienst, zuerst eindringlich auf die zweite Art der Bakteriozidine hingewiesen zu haben.

Beide Arten von Bakteriozidinen finden sich beim Menschen vor allem in der Blutflüssigkeit. Und zwar finden sich die zweiten nur im Plasma, d. h. in ungeronnenem, nicht defibriniertem Blute, das von den zelligen Elementen befreit ist. Man kann sie deshalb auch als Plasmastoffe bezeichnen. Die humoralen Bakteriozidine finden sich auch im geronnenen Blute, und zwar im Serum. Man kann sie deshalb auch als Serumstoffe bezeichen.

Das klarzentrifugierte Plasma unterscheidet sich vom Serum dadurch, dass es die fibrinogene Substanz enthält. Diese stammt wahrscheinlich von Leukozyten. Das Serum enthält also nur Serumstoffe, das Plasma enthält Serumstoffe + Plasmastoffe.

Ich konnte nun zeigen, dass bestimmte Bakterien beim Menschen nur von der einen, andere Bakterien nur von der anderen Art dieser gelösten Stoffe abgetötet werden.

So werden beispielsweise virulente Streptokokken nur im Plasma, also nur von den Plasmastoffen abgetötet. Im Serum vermehren sie sich. Ähnlich verhalten sich virulente Pneumokokken.

Im Gegensatze dazu werden die Typhusbazillen (und ebenso die Bazillen des Paratyphus A) nur von den Serumstoffen, also von den humoralen Bakteriozidinen abgetötet. Sie gehen demnach sowohl im Serum, wie im Plasma zu Grunde.

Wieder andere Bakterien, wie z. B. die Erreger des Paratyphus B, zeigen ein eigenartiges Verhalten, indem sie im Serum abgetötet werden, im Plasma sich aber vermehren. Worauf das beruht, kann, wenn man nicht reines Hypothesengebiet betreten will, nicht gesagt werden. Verschiedene Stämme von Colibazillen verhalten sich teils wie Typhusbazillen, teils wie Streptokokken, teils wie Paratyphus B-Bazillen, welche Un-

[1]) Über humorale und leukozytäre Bakteriozidine. Mitteilungen aus den Hamburgischen Staatskrankenanstalten 1908. Cf. auch Zeissler, Hössli, l. c. Literatur in derselben Arbeit.

regelmässigkeit des Verhaltens nicht Wunder nehmen kann, wenn man bedenkt, dass der Name „Colibazillen" ein Sammelbegriff ist, unter dem die biologisch verschiedensten Mikroorganismen zusammengefasst sind.

Diese für den Menschen zutreffenden Resultate können nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse beim Tiere übertragen werden. Manche Tiere verhalten sich ebenso. Manche zeigen dagegen Abweichungen.

Kann man also durch ihre biologischen, keimtötenden Eigenschaften schon mit Sicherheit zwei verschiedene bakterienfeindliche Substanzen im Blute nachweisen, so kann diese Unterscheidung auch noch durch andere Eigenschaften erfolgen.

So zeigt es sich, dass die humoralen Bakteriozidine durch Erhitzung auf 57° ihrer Wirkung beraubt werden, während die leukozytären Bakteriozidine eine Erhitzung auf 65° vertragen. Auch können diese längere Zeit aufbewahrt werden, ohne an ihrer Wirkung zu verlieren, während jene schon nach einigen Tagen ihre keimtötende Kraft einbüssen.

Dieser Unterschied kommt wahrscheinlich daher, dass die leukozytären Bakteriozidine einheitlich wirken, während die Wirkung der humoralen von zwei Faktoren abhängig ist. Von diesen Faktoren ist der eine beständig, der andere unbeständig. Der unbeständige kann durch Erhitzung auf 57° oder durch längeres Stehenlassen zerstört werden. Der beständige wird erst durch höhere Hitzegrade zerstört. Ist lediglich der hitzeunbeständige Faktor zerstört, so ist dadurch das Serum noch nicht unbrauchbar. Da er in jedem frischen Serum vorhanden ist, so brauche ich zu dem seines unbeständigen Faktors beraubten, unwirksamen Serum nur einen geringen Teil frischen Serums hinzuzufügen, um es wieder wirksam zu machen. Den beständigen Faktor wollen wir, dem Ehrlichschen Sprachgebrauche folgend, mit Ambozeptor, den unbeständigen mit Komplement bezeichnen.

Unwirksam gewordenes leukozytäres Bakteriozidin kann durch Zusatz frischen, komplementhaltigen Serums nicht wieder wirksam gemacht werden. Wir können demnach auch sagen: die leukozytären Bakteriozidine wirken ohne Komplement, die humoralen mit Komplement. Die leukozytären Bakteriozidine kann man auch künstlich darstellen aus reinen Leukozyten, wodurch wiederum neben anderen Beweisen die Ansicht mancher Untersucher, das Komplement

stamme von Leukozyten, als irrig erwiesen wird. Das Komplement stammt sicher nicht von Leukozyten.

Wir werden uns also vorzustellen haben, dass sich der Körper bei einer Invasion von Bakterien je nach der Art der Erreger teils der einen, teils der anderen Art von Bakteriozidinen bedient, um den ersten Angriff zu parieren. In vielen Fällen wird er schon dadurch die Infektion überwinden. Es braucht dann überhaupt zu keinen, oder nur zu ephemeren, kaum bemerkbaren Krankheitserscheinungen zu kommen.

War jedoch die Zahl der eingedrungenen Erreger gross, so wird zwar bei dem ersten Anpralle eine grössere Menge von ihnen vernichtet, aber dabei werden die bakteriziden Kräfte an den Gegner gebunden, verankert. Dadurch haben dann die überlebenden Keime freien Spielraum. Sie können sich, unterstützt von der körperschädigenden Einwirkung der bei der Auflösung frei gewordenen Endotoxine, vermehren.

Dieser erneuten Bakterienvermehrung wird der Körper auf zweierlei Weise entgegentreten können. Wird der eingedrungene Erreger durch leukozytäre Bakteriozidine angegriffen, so wird es im Blute zu einer Vermehrung der Leukozyten kommen, von denen dann diese Stoffe abgesondert oder durch deren Zerfall abgegeben werden. Wird dagegen der Körper durch humorale Bakteriozidine bekämpft, so wird der Körper gereizt werden, diese zu vermehren. So sehen wir denn auch bei Streptokokkensepsis eine starke Leukozytose im Blute, während beim Typhus die Leukozyten sogar vermindert sind.

Im weiteren Verlaufe zeigt sich aber ein prinzipieller Unterschied beider Arten von Schutzkräften. Bisher waren beide Arten unspezifisch, konnten also gegen alle möglichen Erreger gebraucht werden. Bei fortschreitender Infektion jedoch zeigt sich, dass der Körper fähig ist, spezifische, d. h. nur gegen den eingedrungenen Erreger gerichtete Bakteriozidine zu bilden. Und zwar werden nur spezifische humorale Bakteriozidine gebildet. Die leukozytären Bakteriozidine werden nicht spezifisch.

Die spezifischen Bakteriozidine entstehen also nur unter dem Einflusse eines Erregers, der durch sein Eindringen in den Körper diesen zu ihrer Hervorbringung reizt.

Der weitere Kampf gegen die Lebensfähigkeit der Erreger wird nun wohl bei den durch humorale Bakteriozidine beeinflussbaren Mikrobien vornehmlich von den spezifischen

Immunbakteriozidinen geführt. Bei den anderen Erregern werden die unspezifischen leukozytären Bakteriozidine weiterhin ihre Tätigkeit entfalten. Es scheint, als ob sie in diesem Kampfe von den Immunbakteriozidinen unterstützt würden. Denn es macht den Eindruck, als könnten auch diese Erreger zwar nicht von den normalen, wohl aber von spezifischen humoralen Bakteriozidinen beeinflusst werden.

b) Leukozyten.

Der Hauptkampf gegen die Lebensfähigkeit der Erreger spielt sich also in der Säftemasse des Körpers ab. Es fragt sich nun weiter: wie wird der Körper mit den Endotoxinen fertig, die bei der Abtötung und dem Zerfalle der Erreger frei werden?

Hier spielen nun wahrscheinlich die Leukozyten eine Hauptrolle. Durch die Aufnahme der abgetöteten Erreger in ihre Leibessubstanz schaffen sie die Bakterienleichen und damit das in ihnen enthaltene Endotoxin aus dem Säftestrome heraus. Das Endotoxin wird somit an Zellen gebunden, die für das Fortbestehen des Organismus belanglos sind, da die zu Grunde gehenden schnell wieder ersetzt werden können. Vielleicht spielen auch Oxydationsvorgänge innerhalb der Leukozyten eine Rolle, in dem Sinne, dass dadurch die Giftigkeit des Endotoxins vernichtet wird.

Diese Fähigkeit der Leukozyten ist nicht zu verwechseln mit dem Sinne, den man ursprünglich der sogenannten **Phagozytose** beilegte, auf die in diesem Zusammenhange hier kurz eingegangen werden soll. Bekanntlich hat Metschnikoff die viel diskutierte Lehre aufgestellt, dass nicht den humoralen (und leukozytären) Bakteriozidinen, sondern den Leukozyten als solchen der Hauptkampf gegen die lebenden Erreger zukomme. Erst durch die Aufnahme in die leukozytäre Leibessubstanz sollen die Erreger abgetötet werden.

Es kann unmöglich im Rahmen dieses Buches liegen, auf die Lehre mit ihren Modifikationen und Rektifikationen genauer einzugehen. Ich will nur in grossen Zügen das hervorheben, was mir wesentlich zu sein scheint.

Vorweg bemerken will ich, dass eine Scheidung der weissen Blutzellen in Leukozyten und Lymphozyten, wie sie Metschnikoff aufstellt (Makrophagen — Mikrophagen) nicht durchführbar

ist, weder wegen ihres biologischen Verhaltens, noch wegen ihrer Genese. Wahrscheinlich stammen beide Zelltypen von einer Zellart, den sogenannten Lymphoidzellen. Das machen unter anderem Untersuchungen von russischen Forschern, von Wolff-Eisner, und noch nicht veröffentlichte Versuche von mir wahrscheinlich.

Das Bild der Phagozytose ist jedem bekannt. Ich brauche nur an den Trippereiter zu erinnern. Hier sind die Gonokokken fast ausnahmslos in die Leibessubstanz der weissen Blutkörperchen, der Leukozyten, aufgenommen. Die Leukoyten haben scheinbar die Gonokokken gefressen, sie erscheinen als fressende Leukozyten: als Phagozyten.

Die Fähigkeit der Leukozyten, Bakterien in ihre Leibessubstanz aufzunehmen, steht also ausser allem Zweifel. Eine ganz andere Frage dagegen ist es, ob diese Fähigkeit gleichzusetzen ist mit einem Fressakte. Mit dem Begriffe Fressen verbinden wir die Vorstellung, dass das Gefressene zum grossen Teile verdaut wird. Mit dem Ausdrucke: Fressakt der Leukozyten würden wir also annehmen, dass die in die Leukozyten aufgenommenen Bakterien verdaut, das heisst vernichtet werden.

Wenn man sich nun an das Bild des Trippereiters erinnert, so muss einem schon hieraus eine solche Annahme als äusserst bedenklich erscheinen. Fast alle Gonokokken des Eiters sind in die Leibessubstanz der Leukozyten eingeschlossen; und doch weiss jeder, wie höchst infektiös dieser Eiter ist. Von einem Gefressensein im Sinne einer Verdauung und Abtötung kann also in diesem Falle gar keine Rede sein. Im Gegenteile, man hat den Eindruck, als ob die Leukozyten gerade den besten Nährboden für die Gonokokken darstellen. Erst wenn die Eiterung einsetzt, vermehren sich die Gonokokken.

Die Aufnahme von Bakterien in die Leibessubstanz der Leukozyten ist ein frappierendes, auffallendes Phänomen, das auf den, der es zum erstenmal sieht, einen gewissen Eindruck macht. Aber das Auffallende des Phänomens rechtfertigt nicht die weitgehenden Schlüsse derer, die nun in der Phagozytose sofort die Hauptabwehrmassregel des Körpers gegen die lebenden Krankheitserreger erblicken wollen. Eine derartige Annahme trifft, wie wir sahen, schon für die Gonokokken nicht zu. Ebenso gibt es aber auch viele andere Krankheiten, wo die Erreger in grosser Menge in die Leukozyten aufgenommen werden, wo aber von einer Abtötung der Erreger nicht gesprochen werden

kann. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei anderen Kokkenkrankheiten, z. B. bei den Meningokokken. Auch für die Staphylokokken ist es erwiesen, dass sie durch die Aufnahme in die Leukozyten nicht abgetötet werden. Weiterhin scheint das auch für die Streptokokken, also für alle Kokken zuzutreffen.

Auch für die Tuberkulose und die Lepra ist es erwiesen, dass deren Erreger durch die Leukozyten nicht vernichtet werden, trotzdem sie massenhaft phagozytiert werden. Ja, es gibt einige Forscher, die sogar annehmen, dass die Leprabazillen sich innerhalb der Leukozyten vermehren, eine Ansicht, deren man sich ja auch beim Anblicke des gonorrhoischen Eiters kaum erwehren kann. Und Ähnliches gilt auch für die Tuberkulose. Auch hier gibt es manche Bilder, die die Annahme einer Vermehrung der Tuberkelbazillen innerhalb der Leukozyten sehr nahe legen. Das wäre also das gerade Gegenteil von Phagozytose. Aber selbst, wenn man nicht einmal so weit gehen will, dass man von einer Vermehrung der betreffenden Erreger innerhalb der Leukozyten spricht, so muss ohne Weiteres zugegeben werden, dass die Phagozytose für diese Erreger als Abwehrmassregel im Sinne einer Auflösung der Erreger gar keine Rolle spielt.

Wenn wir also den Begriff Phagozytose für die Erscheinung der Bakterienaufnahme in die Leukozyten beibehalten wollen, so müssen wir uns bewusst bleiben, dass für eine grosse Anzahl von Bakterien der Begriff „Phagozytose" lediglich identisch ist mit „intraleukozytärer Lagerung". Die Aufnahme in die Leukozyten ist hierbei noch nicht die Bedingung für die Vernichtung.

Für die eben erwähnten Krankheiten muss also selbst der fanatischste Anhänger der Phagozytoselehre, der die Phagozytose als Hauptvernichtungsmassregel gegen eingedrungene Krankheitserreger ansieht, die Unzulänglichkeit seines Dogmas zugeben — sofern dies einem Dogmatiker überhaupt möglich ist. Eine andere Frage jedoch ist es, ob die Phagozytoselehre nicht dennoch für andere Krankheiten zu Recht besteht. Diese Frage kann einstweilen noch nicht mit Ja oder Nein beantwortet werden. Indessen spricht das meiste für Nein.

So lässt es sich in der Tat nachweisen, dass manche Bakterien in die Leukozyten aufgenommen werden, dann noch einige Zeit färberisch in ihnen nachweisbar sind, endlich aber

nicht mehr färberisch dargestellt werden können, also scheinbar im Leukozyten vollkommen verdaut worden sind. Aber selbst aus solchen Bildern den Schluss zu ziehen, die Leukozyten hätten die lebenden Bazillen durch den Akt der Phagozytose vernichtet, erscheint gewagt. Denn mehrere gewichtige Gründe sprechen dagegen.

Erstens hat es sich gezeigt, dass Schlüsse aus mikroskopischen Bildern zu den weitgehendsten Irrtümern Veranlassung geben können. Es gibt Bakterien, die ihre Gestalt bis zur Unkenntlichkeit verändern, und ihre Färbbarkeit vollkommen verlieren können, trotzdem aber nicht abgetötet sind. Es sei hier nur an die Pneumokokkenagglutination erinnert. Pneumokokken, mit einem agglutinierenden Serum in Berührung gebracht, quellen unförmlich auf und verlieren vollkommen ihre Färbbarkeit. Trotzdem aber sind sie nicht abgetötet. Man muss eben bedenken, dass unsere Methoden des Bazillennachweises nur einen beschränkten Wert haben. Aus dem Versagen einer Methode auf die Nichtexistenz lebender Erreger zu schliessen, ist ein schwerer Trugschluss. Ein Beispiel, auf das Rosenthal aufmerksam macht, und auf das neuerdings auch Trautmann hinwies, mag in diesem Zusammenhange besonders instruktiv erscheinen: Ich habe seinerzeit gefunden, dass das Tuberkulosevirus ausser in der nach Ziehl färbbaren, säurefesten Stäbchenform noch in einer granulären Form existiert, die sich nicht nach Ziehl, sondern nur nach Gram darstellen lässt. Es gibt also Fälle, wo die Gramfärbung noch Tuberkulosevirus nachweisen lässt, während die Ziehlfärbung im Stiche lässt. Unter gewissen Versuchsbedingungen, vor allem wenn man Tuberkelbazillen in die Bauchhöhle von Meerschweinen bringt, kann man nun beobachten, dass ein Moment eintritt, wo die anfangs in Leukozyten aufgenommenen Tuberkelbazillen nicht mehr nach Ziehl darstellbar sind. Aus solchen Bildern, wo man früher kein Tuberkulosevirus mehr sah, den Schluss zu ziehen, es wäre auch keines mehr da, wäre grundverkehrt. Man braucht nur nach Gram zu färben, und man sieht, wie die Zellen vollgestopft sind mit Tuberkelgranulis und granulierten Stäbchen. Und diese granulären Formen sind ebenso virulent wie die andern, und können wieder zu jenen auswachsen. Hier können wir also das durch eine Methode nicht mehr darstellbare Virus noch mit Hilfe einer andern Methode kenntlich machen. Vielleicht gibt es Bedingungen, wo auch diese Methode versagt,

trotzdem aber das Virus in seiner Lebensfähigkeit erhalten bleibt. — Jedenfalls soll man sich hüten, aus mikroskopischen Bildern in diesem Punkte gewichtige Schlüsse zu ziehen.

Und so haben denn auch Versuche, die Lebensfähigkeit der in Leukozyten aufgenommenen und scheinbar verschwundenen Bazillen, seis kulturell, seis tierexperimentell nachzuweisen, häufig zu positiven Resultaten geführt. Fernerhin haben exakte Keimzählungsversuche dargetan, dass lediglich durch die Aufnahme in die Leukozyten die Bakterien keineswegs abgetötet sind.

Andererseits gibt es nun aber auch Fälle, wo die in Leukozyten aufgenommenen Bakterien ihre Lebensfähigkeit verloren haben. Hier ist aber der gewichtige Einwand zu machen, dass die Erreger schon vorher, vor der Aufnahme in die Leukozyten, abgetötet waren, und dass nun ihre Leibesreste gleichsam wie in einem Krematorium verbrannt werden. Ja, es scheint so, dass der Leukozyt diese Krematoriumstätigkeit nur dann ausüben kann, wenn die Mikroorganismen als Leichen in sein Inneres aufgenommen sind, während er lebend aufgenommene Erreger nicht zu beeinflussen imstande ist. —

Es fragt sich nun, zu welchem Zwecke ist denn die Phagozytose da?

Der eigentliche Zweck der Leukozyten scheint der zu sein, körperfremde korpuskuläre Elemente in sich aufzunehmen, um sie aus dem Kreislaufe zu entfernen.

Und zwar scheint diese Tätigkeit wahllos zu sein. Sie erstreckt sich ebenso auf lebende, wie auf tote Bakterien. Aber nicht nur auf diese, sondern auch auf alle möglichen andern korpuskulären Elemente, so z. B. körperfremde rote Blutzellen, Tusche, Kohlepartikelchen usw.

Offenbar kann nun diese Aufnahmefähigkeit (Fresstätigkeit) der Leukozyten dreierlei Folgezustände haben, je nach der Art der aufgenommenen Elemente:

1. Sind die korpuskulären Elemente, die der Leukozyt in sich aufnimmt, lebende virulente Bakterien, so gereicht sein wahlloses Fressvermögen entweder dem Körper oder ihm selbst zum Nachteile. Denn er vermag die Erreger nicht aufzulösen, und geht nun unter der Wirkung der Erreger selbst zugrunde, oder verschleppt diese nach anderen Teilen des Körpers. In manchen Fällen wird er die Erreger sogar vor den bakterienabtötenden Körper-

säften schützen, in andern nutzt er jedenfalls dem Körper dadurch garnichts.

2. Sind dagegen die korpuskulären Elemente nicht lebensfähig, so wird es sich darum handeln, ob sie auflösbar oder nicht auflösbar sind. Nicht auflösbare Stoffe, wie z. B. Kohlepartikel, werden offenbar einfach aus dem Kreislaufe entfernt und an unschädlichen Orten abgelagert.

3. Tote Mikrobien dagegen fallen im Leukozyten den verdauenden Fermenten anheim und werden in ihm vollkommen aufgelöst ebenso wie andere auflösbare, für den Organismus an sich unschädliche korpuskuläre Elemente, und dadurch aus dem Kreislaufe entfernt. Und in diesem Punkte scheint nun in der Tat ein wesentlicher Nutzen der Leukozytentätigkeit zu liegen, der aber mit dem eigentlichen Abtötungsprozesse nichts zu tun hat. Und das führt uns zurück zu dem Ausgangspunkte dieser Betrachtung.

Wir können also sagen: Die Phagozytose bedeutet das Bestreben, körperfremde Stoffe aufzunehmen und zu verdauen. Die Verdauung geht aber mit der Aufnahme nicht parallel, sondern gelingt nur in einer geringen Zahl von Fällen. Die Ausschaltung von Bakterienendotoxinen ist demnach ein sekundäres Phänomen, das aber für den Kampf gegen eine Infektion sehr nützlich ist.

In diesem Zusammenhange kam es nur darauf an, die Bedeutung der Phagozytose bei der Infektion zu beleuchten. Auf ihre grosse Bedeutung bei der Nahrungsverdauung kann hier nicht eingegangen werden.

Die Phagozytosewirkung ist natürlich nicht mit der Wirkung der leukozytären Bakteriozidine zu verwechseln. Denn bei dieser handelt es sich um im Säftestrome abgesonderte gelöste leukozytäre Substanz.

Opsonine.

Wesentlich unterstützt wird die phagozytierende Tätigkeit der Leukozyten durch gelöste, im Serum vorkommende Stoffe. Diese Stoffe hat man Opsonine genannt. Ihre Wirkung ist derart, dass sie die Bakterien, gleichgültig, ob diese lebend oder tot sind, geeigneter machen zur Aufnahme in die Leukozyten. Ὀψονέω heisst: ich bereite zu, mache schmack-

haft. Die Bakterien werden also für die Leukozyten schmackhaft gemacht. Man hat sie mit einer schmackhaften Sauce verglichen, durch die eine vorher nicht schmackhafte Speise mundlich gemacht wird.

Vielfach wird die Meinung vertreten, die Opsonine seien Stoffe sui generis. In unserer heutigen biologischen Wissenschaft besteht ja überhaupt die Neigung, für jede besondere Erscheinung eine besondere materielle, substanzielle Ursache anzunehmen. Dabei kann sich der ernsthafte Betrachter des Gedankens nicht erwehren, spätere Geschlechter werden einstmals unsere materialisierende und substanziierende biologische Betrachtungsweise ebenso belächeln und ungeniessbar finden, wie wir die Scholastik und Mystik der mittelalterlichen Kirche.

Nun ist es aber äusserst wahrscheinlich, und dafür bin ich schon vor mehreren Jahren eingetreten, dass die opsonische Wirkung der Blutflüssigkeit nichts anderes ist, als eine Nebenerscheinung der bakteriziden Wirkung, dass also die Opsonine mit den Bakteriozidinen identisch sind. Diese Nebenwirkung könnte man sich in der Weise vorstellen, dass es nicht zu einer vollkommenen Auflösung der Zelle kommt, sondern nur eine partielle Ausschwitzung von Bakterienprotoplasma eintritt (Baumgarten). Solche ausgeschwitzte Bakterienbestandteile besitzen, wie längst bekannt ist, eine ausgesprochene anlockende, chemotaktische Wirkung auf die Leukozyten.

Es ist also eigentlich entbehrlich, den neuen Namen „Opsonine" einzuführen. Und doch kann man ihn beibehalten, wenn man darunter eben nichts anderes versteht, als die mit Hilfe der Leukozyten zu demonstrierende Wirkung der bakteriziden Blutstoffe, die sich als eine Zubereitung der Bakterien für den Akt der Phagozytose erweist.

Die Bedeutung dieses Phänomens als Abwehrmassregel gegen bakterielle Infektionen hat natürlich dieselben Beschränkungen, wie die Bedeutung der Phagozytose. Nur eine ganz oberflächliche Betrachtungsweise konnte glauben, durch die Feststellung dieses Phänomens sei eine Brücke geschlagen zwischen der Anschauung, nach der die gelösten Stoffe die Hauptwaffen gegen eine Infektion sein sollen, und der anderen Auffassung, nach der diese Rolle der Zelltätigkeit der Leukozyten zufallen soll. Denn einmal zeigt es sich, dass es ja gerade die gelösten Stoffe sind, die diese Tätigkeit der Leukozyten befeuern. Und zweitens wird das über die

Phagozytose Gesagte dadurch in keiner Weise berührt. Denn es ist an sich ganz gleichgültig, ob viel oder wenig lebende Tuberkelbazillen von Leukozyten aufgenommen werden. Abgetötet werden sie ja dadurch doch nicht.

Eine praktische Bedeutung für den Vernichtungskampf gegen die Erreger werden wir folgerichtiger Weise der opsonischen Wirkung nur dann zusprechen, wenn sie sich gegen Erreger richtet, die schon vorher von den bakteriziden Kräften abgetötet sind, und deren endotoxische Substanzen aus dem Kreislaufe durch erhöhte Phagozyte prompter entfernt werden können.

Ebenso kann der Nachweis der opsonischen Wirkung eine klinische Bedeutung haben in dem Sinne, dass wir aus einer Vermehrung oder Verminderung der opsonischen Wirkung Rückschlüsse ziehen können auf eine Vermehrung oder Verminderung der bakteriziden Kräfte des Organismus.

Nun ist die Frage, ob es, ebenso wie es zwei verschiedene Arten von Bakteriozidinen gibt, nicht auch zwei Arten von Opsoninen gebe, von denen die eine mit, die andere ohne Komplement wirke. Es ist das in der Tat behauptet worden. Da das mit Komplement wirkende Opsonin identisch ist mit dem humoralen Bakteriozidin, so liegt es nahe daran zu denken, das das ohne Komplement wirken sollende Opsonin identisch sei mit dem leukozytären Bakteriozidin. Nun soll aber eine komplementlose opsonische Wirkung auch im Serum nachweisbar sein, während wir die leukozytäre im Serum nicht nachweisen können. Es ist aber immerhin möglich, dass sie dennoch im Serum vorhanden ist, dass sie nur der groben Bakteriozidinprüfung entgeht, während sie durch die viel feinere Opsoninprüfung nachgewiesen werden kann. Eigene Beobachtungen haben mir denn auch in der Tat gezeigt, dass in manchen Fällen bei demselben Patienten die opsonische Wirkung des Plasmas grösser ist, als die des Serums. Aber ein definitives Urteil lässt sich in dieser ganzen Frage nicht abgeben.

Ebenso wie die Phagozytose dadurch gesteigert werden kann, dass die Bakterien beeinflusst werden, so kann auch umgekehrt eine Beeinflussung der Leukozyten erfolgen, indem diese sozusagen zum Fressakte stimuliert werden. Die Bedeutung derartiger stimulierender Stoffe für den Kampf gegen die Bakterien ist ebenso beschränkt wie die Bedeutung der opsonischen Wirkung. Auch sie nützt bei der Überschwemmung mit Endotoxinen.

Sollten im menschlichen Körper auch noch echte Toxine und Aggressine eine Rolle spielen, so wäre es die Frage, ob der Körper gegen sie auch Antitoxine und Antiaggressine zu bilden vermöge. Dass man im Experimente gegen das künstlich hergestellte Toxin antitoxisches Serum gewinnen kann, ist erwiesen. Dagegen konnten antitoxische Substanzen bei der natürlichen Infektion des Menschen bisher noch nicht nachgewiesen werden. Dieser Umstand und die schon erwähnte Tatsache, dass experimentell hergestellte rein antitoxische Sera als Schutz- und Heilmittel beim Menschen völlig versagen, bestätigt mich für meine Person in dem Gedanken, dass die Toxine der Endotoxinbakterien bei menschlichen Krankheiten keine Rolle spielen.

Wenn wir nun im Anschlusse hieran epikritisch die Frage aufwerfen: Wie kommt es, dass sich Bakterien wochenlang fast in derselben Anzahl in Blute finden, trotzdem in dem Blute spezifische bakterizide Kräfte vorhanden sind?, so können wir verschiedene Antworten darauf geben, ohne behaupten zu können, dass wir mit der einen oder der anderen absolut Recht hätten.

Entweder besteht im Körper ein dem Säftestrome schwer zugänglicher Ort, von wo aus ständig die Erreger in den Kreislauf eingeschwemmt werden (z. B. Gallenblase, gelockertes Uterusgewebe). Diese eingeschwemmten Bakterien werden im Körper abgetötet, aber dadurch, dass ständig eine Nacheinschwemmung stattfindet, wird der Eindruck vorgetäuscht, als ob die Erreger garnicht vernichtet würden.

Trifft diese Annahme nicht zu, so müssten wir, wollten wir uns lediglich auf den Standpunkt der Bakteriozidielehre stellen, annehmen, dass im Säftestrome eine Vermehrung der Bakterien eintritt, dass diese aber in Schach gehalten wird durch die ständige Abtötung der vermehrten Bakterien. Man könnte auch annehmen, dass die Bakterien sich durch das längere Verweilen im Körper an die diesem Körper eigenen Bakteriozidine gewöhnt haben.

Man kann aber auch sagen: Die Bakteriozidie spielt nur eine sekundäre Rolle. Die Bakterien halten sich deshalb im Körper, weil sie mit Hilfe von Aggressinen (oder Endotoxinen?) Abwehrmassregeln des Körpers fernhalten. Erst wenn es dem Körper gelingt, genügend Antiaggressine zu bilden, ist der Bazillus seiner krankmachenden Fähigkeit beraubt und geht sekundär zugrunde.

Endlich aber könnte man einen Parallelismus mit den Toxinkrankheiten ziehen. Die Bakterien könnten sich danach nur solange im Körper halten, als der Körper nicht mit ihren giftigen Substanzen fertig wird. Wird der Körper mit den Toxinen fertig, so zerfallen die Bakterien, ebenso wie die Diphtheriebazillen nach Vernichtung der Diphtheriegiftwirkung zugrunde gehen.

Bestände die zuletzt geäusserte Auffassung zu Recht, würde die Sachlage sehr vereinfacht. Eine Vernichtung der Endotoxinbakterien würde solange hintangehalten, bis die giftigen Substanzen (analog der Toxinneutralisierung) durch spezifische Anti-Endotoxine (?) und durch die Leukozytenwirkung ausgeschaltet sind. Erst dann würden die Bazillen durch die bakterienauflösenden Stoffe zerfallen.

Auf welchen Standpunkt man sich nun auch stellen mag, jedenfalls zerfällt der Abwehrmechanismus in zwei Etappen.

Präzisieren wir unsere Antwort auf die Frage: Wie wehrt sich der Körper gegen die Endotoxinbakterien? — so werden wir folgendes sagen:

Der Kampf zerfällt in zwei Etappen: gegen die lebenden Erreger und gegen die giftigen Substanzen.

Die **lebenden Erreger** werden vernichtet teils von den humoralen, teils von den leukozytären Bakteriozidinen, die als gelöste Stoffe im Körper kreisen. Im Anfange der Infektion wirken die normalen Bakteriozidine. Später erscheinen spezifische humorale Bakteriozidine.

Die **giftigen Substanzen** werden vernichtet durch Aufnahme der abgetöteten Erreger in Leukozyten (Phagozytose). Die Phagozytose wiederum ist abhängig von den Bakteriozidinen. Je mehr Bakteriozidine, um so stärker die Phagozytose.

Die bakteriziden Substanzen sind demnach wohl die eigentlichen Kämpfer. Sie töten die Bakterien und führen die gefährlichen Leichen dem Krematorium der Leukozyten zu.

Ebenso ergibt sich, dass die spezifischen Stoffe nur gegen die Erreger selbst gerichtet sind, nicht gegen die Endotoxine. Die Endotoxinvernichtung ist ein unspezifischer Verbrennungsakt.

Wie kann der Körper in seinem Kampfe künstlich unterstützt werden?

a) Unspezifisch.

Wir kommen nun zu der Frage: Wie kann der Körper in seinem Kampfe gegen die Endotoxinbakterien künstlich unterstützt werden?

Wenn wir dem Körper ein geeignetes chemisches Desinfizienz einverleiben könnten, ohne vitale Zentren des Körpers zu schädigen, so wäre das die einfachste Weise, gegen die Lebensfähigkeit der Erreger vorzugehen. Ein solches Desinfizienz haben wir für manche Protozoenkrankheiten (Chinin, Quecksilber, das neueste Ehrlichsche Arsenpräparat). Ich selbst habe mehrere Fälle bei Lenhartz gesehen, wo ein wochenlanges Fieber mit ungeklärter Ätiologie bestand, das nach Arsazetin für immer verschwand. Ob es sich dabei um protophytische oder protozoische Erkrankungen handelte, war nicht zu entscheiden. Jedenfalls war die rein chemisch desinfizierende Wirkung des Arsazetins lebensrettend. Ein solches Desinfizienz besitzen wir nun aber gegen die bekannten bakteriellen Erreger nicht. Wir sind demnach bei der Bekämpfung ihrer Lebensfähigkeit auf andere Mittel angewiesen.

Da wir wissen, dass manche Bakterien durch die unspezifischen leukozytären Bakteriozidine angegriffen werden, so könnten wir versuchen, bei solchen Erregern (z. B. Streptokokken) eine Vermehrung dieser Stoffe herbeizuführen. Wir haben das hier auf verschiedene Weise versucht. Erstens durch Erzeugung einer allgemeinen Leukozytose (durch Einspritzung von Hetol). Man kann auch eine lokale Leukozytose erzeugen, wie solche in der Chirurgie durch Einspritzung von nukleinsaurem Natrium in die Bauchhöhle angewandt worden ist. — Zweitens kann man, wo schon eine Leukozytenansammlung vorhanden ist, die Leukozyten zur Abgabe bakterizider Stoffe dadurch reizen, dass man eine seröse Flüssigkeit in den Leukozytenherd einspritzt. Die Wirkung der sogenannten „Antifermenttherapie" führe ich auf die Abgabe bakterizider Leukozytenstoffe zurück. — Endlich kann man dem erkrankten Organismus dadurch zu Hilfe kommen, dass man ihm Plasma eines gesunden Menschen transfundiert. Man geht dabei so vor, dass man etwa 100 ccm Menschenblut mit 1,5% Natriumzitrat ver-

setzt und dann dieses Blut als solches oder nur die erythrozytenfreie Plasmaschicht in die Vene einspritzt. Wir haben dieses Verfahren in einigen Fällen mit Erfolg angewandt. In neuerer Zeit bin ich damit beschäftigt, leukozytäre Stoffe in brauchbarer und haltbarer Form darzustellen, kann aber noch kein Urteil darüber abgeben.

Unsere Massnahmen gegen die Endotoxine werden sich, wenn wir solche ins Auge fassen wollen, in ähnlicher Richtung zu bewegen haben. Also Erzeugung allgemeiner oder lokaler Leukozytose und Einführung normaler Leukozyten in die Blutbahn.

b) Spezifisch.

Eine Antwort auf die Frage, wie wir die spezifischen Abwehrmassregeln des Körpers beeinflussen können, werden wir suchen, indem wir uns zwei Erfahrungstatsachen vergegenwärtigen: Einmal die Tatsache, dass ein Körper, der eine Infektion überstanden hat, für eine geraume Zeit geschützt ist gegen eine zweite Infektion mit demselben Erreger. Und zweitens die Tatsache, dass wir fähig sind, in einem Organismus, der im Begriffe ist, eine Infektion zu überwinden oder der eine solche seit einiger Zeit überwunden hat, bestimmte spezifische Immunkörper antiinfektiöser Art nachzuweisen.

Bringen wir beide Tatsachen in Zusammenhang, so werden wir versuchen, den Modus einer leichten Infektion nachzuahmen, in der Voraussetzung, dadurch dem Körper eine Resistenz zu verleihen. Wir werden also den Körper aktiv immunisieren. Und wir werden fernerhin versuchen, ob sich die bei der aktiven Immunisierung im Blute nachweisbaren Immunstoffe mit Erfolg auf ein anderes immunkörperfreies Individuum zu Schutz- und Heilzwecken übertragen lassen. — —

Eine **aktive Immunisierung** kann auf verschiedene Weise erfolgen:

1. Durch Einspritzung virulenter Erreger. Dabei muss man aber berücksichtigen, dass die verwandte Dosis den Körper nicht tötet. Viele Erreger der Endotoxinbakteriengruppe haben die Eigenschaft, dass sie erst bei einer bestimmten Dosis tödlich wirken, was in dem ganzen Mechanismus der Infektion begründet liegt. Bleibt man unter der tödlichen Menge von

Bakterien, so treten nur Krankheitserscheinungen auf, die aber überwunden werden. Geht man mit der Dosis noch weiter herunter, so bleibt der Körper klinisch gesund, zeigt aber durch die Ausbildung spezifischer Immunkörper, dass die Einspritzung auch dieser kleinen Dosis von Erregern nicht spurlos an ihm vorübergegangen ist.

Derartige unschädliche Dosen benutzt man nun zur Erzeugung der Schutzstoffe. Man muss demnach zuerst die tödliche Minimaldosis einer bestimmten Kultur austitrieren, und zwar geschieht das in ähnlicher Weise wie bei der Bestimmung des direkten Giftwertes. Man kann von Bouillon- oder Agarkulturen ausgehen, die eine bestimmte Zeit gewachsen sind. Die Agarkulturen wiegt man am besten ab und macht sich davon eine Emulsion. Man kann dann ganz genau bestimmen, wieviel Gramm Bazillen die tödliche Minimaldosis einer Kultur darstellen. Für exakte quantitative Bestimmung ist das Arbeiten mit Agarkulturen am besten. Die Berechnung erfolgt wieder auf Gramm lebend Tiergewicht. Für ein Meerschweinchen von 500 Gramm nimmt man also die doppelte Dosis wie für ein solches von 250 Gramm. Am empfehlenswertesten ist es aber, für einen Versuch möglichst gleichschwere Tiere zu verwenden. Ein Beispiel aus einem eigenen Versuche möge zur Erläuterung dienen:

Meerschwein	1	(240 g)	bekommt	intraperitoneal	0,0001	g	Colibazillen	2tägig	—	tot nach	18 Stund.
„	2	„	„	„	0,00001	g	„	„	—	„ „	48 „
„	3	„	„	„	0,000005	g	„	„	—	„ „	4 Tagen
„	4	„	„	„	0,0000001	g	„	„	—	schwer krank, lebt.	

Für diese Colikultur liegt also die tödliche Minimaldosis bei zweitägigem Wachstum auf Agar und bei intraperitonealer Einverleibung zwischen 0,000005 und 0,0000001 Gramm Bazillen. Ich würde also bei Immunisierungsversuchen mit einer Dosis anfangen, die unterhalb von 0,0000001 Gramm liegt. Bei grossen Tieren kann man eine derartige Austitrierung natürlich nicht machen. Man bedient sich deshalb bei ihnen zur aktiven Immunisierung auch nur ungern lediglich virulenter Kulturen, zumal einem genügend andere ungefährlichere Methoden zur Verfügung stehen, auf die wir gleich zu sprechen kommen werden.

Wichtig bei der Feststellung der tödlichen Minimaldosis ist der Ort der Einverleibung. So sind manche Bakterien von der Blutbahn aus virulenter als vom Peritoneum oder vom subkutanen Gewebe aus.

Die Tatsache, dass die Virulenz mancher Bakterien verschieden ist, je nach dem Orte, wo sie in den Körper gelangen,

hat man sich praktisch zunutze gemacht, indem man beispielsweise virulente Cholerabazillen dem Menschen subkutan zu Immunisierungszwecken einverleibt, weil sie von hier aus nicht zu der gefährlichen Erkrankung führen können.

Will man ein Tier lediglich aktiv immunisieren, um es selbst zu schützen, so genügt unter Umständen eine einmalige Einspritzung einer untertödlichen Dosis. Man kann aber auch die Einspritzung in geeigneten Zwischenräumen wiederholen und tut dann gut, beim zweiten Male die Dosis zu steigern. Kommt es einem darauf an, ein möglichst hochwertiges Serum zu gewinnen, das man auch für Übertragungen auf andere Individuen benutzen will, so wird man das Tier an immer grössere Bazillendosen gewöhnen . Man kommt dann durch allmähliche Steigerung dazu, dass die Tiere das Hundertfache der tödlichen Minimaldosis und noch mehr vertragen.

Die beste Immunkörpererzeugung tritt ein, wenn man die Erreger in die Blutbahn bringt.

Dieser Modus der Immunkörpererzeugung lediglich durch virulente Erreger ist offenbar am primitivsten. Er ist der Natur abgelauscht. Denn er tritt ja dort überall in Kraft, wo auf natürlichem Wege Immunisierungen durch Überstehen einer leichteren oder auch schweren Infektion zustande kommen, bei allen Selbstimmunisierungen, wie wir solche beispielsweise in der Tuberkuloseimmunität des Menschen vor uns haben.

Für die künstliche aktive Immunisierung des Menschen wird dieser Modus in den meisten Fällen zu gefährlich erscheinen, da derselbe Erreger bei einem Individuum ja einmal eine unvorhergesehene Virulenz annehmen kann, was durch die verschiedensten Umstände herbeigeführt werden kann (cf. Absatz I.). Man braucht aber trotzdem nicht auf die Immunisierung mit virulenten Keimen zu verzichten, muss dann nur Modifikationen anwenden, die wir gleich kennen lernen werden.

2. Weniger gefährlich ist eine aktive Immunisierung durch abgeschwächte Erreger. Eine solche Abschwächung kann künstlich herbeigeführt werden, indem man die Erreger beispielsweise auf alkoholhaltigen Nährböden oder bei höheren Temperaturen züchtet. Ein Paradigma ist die Pasteursche Schutzimpfung der Tiere gegen Milzbrand, wo die Immunisierung der Tiere mit künstlich durch Züchtung bei höheren Temperaturen abgeschwächten Milzbrandbazillen begonnen wird. Man kann sich aber auch der natürlich abgeschwächten Erreger

bedienen. Ein Paradigma dafür ist die Behringsche Rindertuberkuloseschutzimpfung, bei der man die Rinder mit menschlichen Tuberkelbazillen behandelt, welche Bazillen für das Rind ein auf natürlichem Wege entstandenes abgeschwächtes Tuberkulosevirus darstellen. Ein Analogon aus dem Gebiete des Protozoenkrankheiten haben wir in der Jennerschen Schutzpockenimpfung, wo die Lymphe der Kälberpocken ein natürlich entstandenes abgeschwächtes Virus gegen die menschlichen Pocken darstellt.

Die mit solchen abgeschwächten Erregern erzeugte Immunität richtet sich gegen eine Infektion mit vollvirulentem Materiale.

Man kann nun aber auch die Immunisierung durch abgeschwächte Erreger vereinigen mit der durch virulente hervorgerufenen. Hat man durch abgeschwächte Erreger einen genügenden Grad von Immunität erzeugt, dann kann man die Immunität noch dadurch zu steigern versuchen, dass man die weiteren Einspritzungen mit virulenten Erregern vornimmt. Und zwar kann man dann schon mit Dosen anfangen, die für Kontrolltiere tödlich sind.

3. Statt der abgeschwächten kann man auch abgetötete Krankheitserreger verwenden. Die Abtötung muss am besten in der Weise vor sich gehen, dass man mit der Lebensfähigkeit nicht die reaktive Fähigkeit vernichtet. Man erreicht das, indem man die Kulturen mehrere Stunden auf 60° erhitzt oder sie durch Zusatz eines Desinfizienz abtötet. Von dem so erhaltenen Impfstoffe kann man dann gleich von vornherein grössere Dosen einspritzen und sehr schnell mit der Dosis steigern. Die beste Applikationsart ist die intravenöse. Man kann Pferden zur Gewinnung passiv immunisierender Sera auf diese Weise zehn bis zwanzig Agarkulturen auf einmal einspritzen. Nach eigenen Versuchen von Ruete und mir bilden die Pferde gegen manche Bakterien nur dann eine gesteigerte Menge von Immunstoffen, wenn sie sehr grosse Kulturmengen, und zwar intravenös erhalten. Die Tiere reagieren auf die Einspritzung so hoher Kulturdosen mit schnell vorübergehenden Krämpfen und eintägigem Fieber. Gegen andere Erreger dagegen wird eine günstige Immunkörperbildung nur bei Einverleibung sehr kleiner Dosen erzielt.

Wenn man sich an die Endotoxinlehre erinnert, so erscheint es einigermassen verwunderlich, dass die Tiere so grosse Dosen von abgetöteten Bazillen vertragen. Denn da sie im Besitze abtöten-

der Immunkörper sind, werden die eingebrachten Erreger schnell abgetötet und aufgelöst. Trotzdem kommt es zu keinem durch Endotoxine herbeigeführten Tode. Wir müssten demnach annehmen, dass die lebenden Erreger neben den Endotoxinen eben doch noch durch etwas anderes wirken. Wir können aber auch auf dem Boden der Endotoxinlehre bleiben, wenn wir annehmen, dass die labilen Endotoxine durch den Zusatz der Desinfizienzien oder durch die Erhitzung vernichtet oder wenigstens stark geschädigt werden.

Diese durch abgetötete Erreger hervorgerufene Immunisierung kann man nun ebenfalls wiederum verbinden mit der Einspritzung v i r u l e n t e r Keime, die dann erfolgen kann, wenn eine nötige Grundimmunität geschaffen ist.

Abgeschwächte Krankheitserreger hat man ursprünglich V a k z i n e genannt, nach dem grossartigsten Beispiele einer aktiven Immunisierung, der Schutzpockenimpfung. Hier wird das abgeschwächte Virus ja von der Kuh (vacca) gewonnen. Neuerdings bezeichnet man auch die Immunisierung mit abgeschwächten Krankheitserregern oder bazillären Bestandteilen als V a k z i n i e r u n g. Wir könnten also die aktive Immunisierung mit Krankheitserregern auch als V a k z i n e i m m u n i s i e r u n g bezeichnen.

4. Ferner ist es möglich, einem Körper eine Immunität zu verleihen durch Einspritzung von g e l ö s t e r L e i b e s s u b s t a n z der Bakterien. Dieser Modus scheint sogar der praktisch wichtigste zu sein, indem die Immunisierung dadurch am besten erfolgen kann. Es ist das verständlich, wenn man bedenkt, dass der Körper auf gelöste Stoffe viel besser zu reagieren vermag, als auf ungelöste. Corpora non agunt, nisi soluta.

Es sind hierbei nur zwei Schwierigkeiten vorhanden. Erstens muss die Auflösung der Bakterien möglichst vollständig sein. Und zweitens darf durch die Auflösung die immunisierende Fähigkeit der gewonnenen Substanz nicht beeinträchtigt sein. Diese beiden Schwierigkeiten zu vermeiden, dazu wird noch viel Arbeit nötig sein. Alle bisherigen Methoden bedeuten nur Anfänge. Ich glaube, bewogen durch Versuche, die ich neuerdings mit D e y c k e unternommen habe, mit dem Dimethylamin erfolgreich weiterkommen zu können. Besonders schwierig sind die Verhältnisse beim Tuberkelbazillus, der einer Auflösung ohne Verlust immunisierender Fähigkeiten besonderen Widerstand entgegensetzt. Doch glaube ich, dass ich in Gemeinschaft mit dem ebengenannten Autor auch darin weitergekommen bin.

Im allgemeinen handelt es sich um die Eiweissstoffe der Bakterien, die in gelöster Form Träger immunisierender Eigenschaften sind. Bei den säurefesten Bakterien kommen auch noch Fettkörper in Betracht, wie später genauer auseinanderzusetzen sein wird.

Ist durch die Einspritzung gelöster Bakterienleibessubstanz eine genügende Immunität geschaffen, so kann man nun wiederum virulente Erreger einspritzen, um zu versuchen, die Immunität noch zu erhöhen. Ob das allerdings nötig ist, ist eine andere Frage.

An dieser Stelle ist zu betonen, dass durch die Einspritzung gelöster Leibessubstanz zweifellos eine Immunität erzeugt werden kann, und fernerhin, dass die im immunisierten Körper nachweisbaren wirksamen Immunstoffe lediglich bakterizider Art sind. Da nun die Endotoxine sozusagen auch nur Leibessubstanz der Bakterien sind, so erklärt es sich vielleicht, dass in vielen Fällen, wo man durch Endotoxineinspritzung weiterzukommen versucht hat, keine eigentlichen Antiendotoxine, sondern lediglich gegen die Bazillen gerichtete bakterizide Stoffe erzeugt werden.

Die Erzeugung einer aktiven Immunität durch Aggressine haben wir schon erwähnt. Ob man bei den menschenpathogenen Bakterien durch eine Vakzinierung mit natürlichem Aggressin weiter kommt, als mit den bisher beschriebenen Methoden, ist noch nicht erwiesen. Ebensowenig erwiesen ist es, ob die durch natürliche Aggressine hervorgerufene Immunität sich bei diesen Bakterien serologisch erheblich unterscheiden wird von der durch gelöste Bakterienbestandteile erzeugten.

5. Endlich kann man noch das passive und aktive Immunisierungsprinzip vereinigen. Man geht dann so vor, dass man dem Körper Serum eines schon aktiv immunisierten Tieres gleichzeitig mit Erregern zusammen einspritzt. Man hat dadurch den Vorteil, dass man häufig die lokalen Reaktionen, die eine alleinige Einspritzung von Erregern hervorbringen kann, vermeidet, und dass man dem Körper schon vorgebildete Schutzstoffe zuführt, wodurch, wie es scheint, die Bildung eigener Schutzstoffe beschleunigt wird. Gleichzeitig ist der Körper dadurch in der Zeit, die bis zur Bildung eigener Schutzstoffe nötig ist, schon geschützt. Bis zur Bildung eigener Immunstoffe vergeht nach der Einspritzung immer einige Zeit, bis zu mehreren Tagen. Tritt also in diesem Zeitraume eine Infektion ein, so kann diese ebenso leicht haften, wie in einem nichtbehandelten Körper. Es erscheint demnach gut, wenn man auch für diese Zeit dem Individuum einen leidlichen Schutz verleiht.

Eine solche Kombination von passiver und aktiver Immunisierung nennt man Simultanimpfung.

Man kann zur Simultanimpfung sowohl virulente, wie abgeschwächte, wie abgetötete Erreger verwenden.

Die Grenzen des bakteriziden Prinzipes.

Es ist zweifellos, dass durch alle diese Massnahmen eine aktive Immunität erzeugt werden kann. Es ist ferner zweifellos, dass wir in vielen Fällen fähig sind, Immunsubstanzen in Form von gegen die Bakterien gerichteten bakteriziden Stoffen im Blute so behandelter Individuen nachzuweisen. Dennoch aber bleibt die Frage aufzuwerfen: Beruht die so erlangte Immunität **lediglich** auf bakteriziden Kräften?

Man muss die Antwort auf diese Frage einstweilen noch offen lassen. Antiendotoxische Immunsubstanzen haben sich bisher einwandsfrei noch nicht nachweisen lassen. Dennoch gibt ein Umstand immer wieder zu denken. Es hat sich nämlich gezeigt, dass die auf die eben geschilderte Weise aktiv erzeugte Immunität in vielen Fällen zweifellos einen bedeutenden Schutz bei dem immunisierten Individuum setzt, dass aber die durch das (bakterizide) Serum eines so immunisierten Individuums passiv übertragene Immunität sich in der Menschenpraxis weder als Schutz- noch als Heilmittel nennenswert bewährt hat. Andererseits liegen dagegen aus der Tiermedizin Erfahrungen vor, wo ein hochwertiges Serum sowohl als Schutzmittel, wie als Heilmittel durchaus Brauchbares leistet (Schweinerotlaufserum). Dieses ist aber auch das einzige Serum, was sich mit der Wirkung des Diphtherieserums vergleichen lässt. Es ist wahrscheinlich nicht rein bakterizid.

Wir können also daran denken, dass bei der Übertragung eines bakteriziden Serums eines aktiv immunisierten Individuums auf ein nichtimmunisiertes nicht alle Immunstoffe mit übertragen werden. Dann könnten diese andersartigen unbekannten Immunstoffe entweder sehr labil sein, so dass sie beim Stehen des Serums bald zugrunde gingen, oder sie könnten im Serum überhaupt nicht vorhanden sein, mit anderen Worten, sie könnten an zellige Elemente (seis fixe, seis bewegliche) des aktiv immunisierten Individuums geknüpft sein.

Wir können aber auch ebensogut an der Annahme festhalten, dass die Immunsubstanzen lediglich bakterizider Natur sind. Wir brauchten dann nur anzunehmen, dass die Verhältnisse beim Menschen besonders schwierig liegen zur Durchführung einer brauchbaren passiven Immunisierung. Versagt doch auch das als Schutzmittel tadellose Tetanusserum in so vielen Fällen als Heilmittel wegen der Eigenart des Krankheitsverlaufes. So könnten ja auch eigenartige anatomische oder biologische Verhältnisse an dem häufigen Versagen des passiven bakteriziden Immunisierungsprinzipes Schuld sein.

Jedenfalls aber liegen hier die Verhältnisse keineswegs so einfach wie bei dem antitoxischen Schutz- und Heilprinzipe. Es liegt im Sinne der Endotoxininfektion, dass die Wirkung eines bakteriziden Serums nur innerhalb bestimmter Grenzen zu Tage tritt. Bleibt man diesseits dieser Grenzen, so tritt überhaupt keine Wirkung ein; geht man jenseits der Grenzen, so wird die Wirkung negativ, d. h. sie wird nicht dem Gegner, sondern dem Körper gefährlich.

Dieser Grenzencharakter der bakteriziden Immunisierung tritt sowohl bei der aktiven wie bei der passiven Immunisierung zutage. —

Wir wollen zuerst die bei der aktiven zu beobachtenden Tatsachen betrachten. Dabei wollen wir erstlich annehmen, der Körper verfüge über eine genügende Menge von Immunsubstanzen. Dann können verschiedene Verhältnisse eintreten, je nach der Menge von Infektionserregern, von der ein solcher Organismus attackiert wird.

Bei geringer Infektionsdosis werden die Keime sofort abgetötet und aufgelöst. Die bei der Auflösung in Freiheit gesetzten Endotoxine werden durch die (leukozytären) Abwehrmassregeln des Körpers unschädlich gemacht, sodass es höchstens zu einer kurzdauernden Allgemeinreaktion, aber nicht zum Tode kommt. Der Körper ist dann nach dem Abklingen der Reaktion sowohl die Erreger wie die Endotoxine los. Die Infektion ist überwunden.

Anders bei grosser Infektionsdosis. Auch hier kommt es zu einer schnellen Abtötung und Auflösung der eingebrachten Krankheitserreger. Dadurch wird aber eine Masse von Endotoxinen frei. Gegen die Überschwemmung mit Endotoxinen kann sich der Körper nicht wehren. Er geht an akuter Vergiftung zugrunde. — Eine Infektion mit grossen Dosen verläuft ganz anders beim immunisierten Tiere

als beim nichtimmunisierten. Beim nichtimmunisierten Individuum werden die massig eingebrachten Bazillen nicht sofort fast in toto aufgelöst, sondern sie vermehren sich, und allmählich tritt der Tod ein. Blut und Organe sind mit Bazillen überschwemmt. — Das immunisierte Tier dagegen vernichtet die Erreger, erliegt aber dadurch umso früher der Endotoxinwirkung. Blut und Organe sind entweder völlig frei von Erregern, oder beherbergen deren nur wenige. Die Ursache des Todes ist eine akute Vergiftung. Und das lediglich, weil das Tier immunisiert war.

Dieses scheinbare Paradoxon ist der Kernpunkt der ganzen Lehre von den bakteriziden Immunstoffen und den Endotoxinbakterien.

Dieser scheinbar paradoxe Gedankengang wird für den der Materie Fernerstehenden noch abstruser, wenn man ihn logisch zu Ende verfolgt. Dann kommt man nämlich zu folgendem Schlusse: Will ich erfahren, ob ein Tier über eine grosse Menge von Immunstoffen verfügt, und es kommt mir nur auf die Feststellung dieser Tatsache und weiter nicht auf das Leben des Tieres an, so brauche ich es bloss mit einer massigen Dosis zu prüfen. Stirbt es nicht schnell, so hat es wenig oder keine Immunstoffe; stirbt es aber an akuter Vergiftung, so verfügt es über Immunstoffe.

Zwischen diesen beiden schematisierten Extremen können nun die verschiedensten Abstufungen eintreten. Darauf genauer einzugehen, ist hier nicht der Ort, zumal die Frage bisher nur von einer Seite betrachtet wurde, nämlich nur unter Berücksichtigung der Infektionserreger. Untersucht man auch die andere bei jeder Infektion zu berücksichtigende Seite, nämlich den Organismus, so werden die Verhältnisse wesentlich komplizierter.

Dass ein Organismus auf die Einverleibung von immunisierenden Bakteriensubstanzen mit einer grösseren oder geringeren Bildung von Immunsubstanzen antwortet, als ein anderer, ist ohne weiteres verständlich. Es gibt aber auch andere Fälle, die wir uns einstweilen noch nicht gründlich erklären können. Durch die serologischen Methoden sind wir nämlich in den Stand gesetzt, wenigstens annähernd quantitativ zu bestimmen, wieviel bakterizide Immunstoffe ein Körper gebildet hat. Haben wir nun beispielsweise in dem Blute zweier mit Colibazillen vorbehandelter Tiere etwa dieselbe Menge bakterizider Stoffe im Blute gefunden, und infizieren wir nun diese Tiere mit derselben Dosis virulenter Colibazillen, so kann es uns begegnen, dass das

eine Tier stirbt, während das andere am Leben bleibt. Vielleicht liegt das an Verschiedenheiten der Reaktionsfähigkeit, vielleicht aber auch daran, dass neben den bakteriziden Stoffen noch andere Momente vorhanden sind, die wir durch die serologische Prüfung nicht mit berücksichtigt haben.

Zu diesen anderen Momenten gehören auf jeden Fall die Mittel, die dem Körper zur Verfügung stehen zur Vernichtung der bei der Auflösung der Bakterien freigewordenen Endotoxine. Es ist sehr wohl denkbar, dass ein Körper trotz des Vorhandenseins grosser Mengen bakterizider Immunstoffe dennoch der Infektion erliegt, weil der Mechanismus der Endotoxinvernichtung (Leukozytentätigkeit) versagt.

Besonders erschwert wird die Sachlage fernerhin noch durch die biologischen Eigenschaften der Erreger selbst, was sich vor allem in der schon beschriebenen Polyvalenz der Stämme bemerkbar macht. Besonders Streptokokken, Pneumokokken und Colibazillen zeigen diese Neigung zur Polyvalenz (s. S. 47).

Von der Sicherheit mathematischer Exempel können wir also bei den Immunitätsverhältnissen, wie sie sich gegenüber den Endotoxinbakterien darstellen, keineswegs reden.

Indessen können wir doch soviel sagen, dass die aktive Immunisierung in der **Praxis** durchaus günstig wirkt. Denn hier kommen die gefährlichen Infektionen mit massigen Dosen nur selten vor.

Als sehr gut sind die Resultate vor allem in der Tiermedizin zu bezeichnen. Beim Menschen zählt die Immunisierung gegen die Pockenerreger zu den grossartigsten medizinischen Leistungen. Dagegen sind die Resultate bei bakteriellen Krankheiten (Cholera, Typhus, Pest) weniger günstig.

Dieselben Grenzen, wie sie sich bei der aktiven Immunisierung gezeigt haben, gelten auch für die passive, soweit diese als Schutzprinzip in Betracht kommt, nur dass unleugbar die aktiv erworbene Immunität einen besseren Schutz verleiht, als die passiv erworbene (durch Übertragung bakteriziden Serums).

Es kann das liegen an den schon erörterten Gründen (Vorhandensein noch unbekannter Schutzkräfte im aktiv immunisierten Organismus?). Es kann aber auch daran liegen, dass nicht jeder Körper von den ihm plötzlich zugeführten Immunstoffen Gebrauch machen kann. Denn eine gewisse aktive

Rolle kommt dem Körper auch bei der passiven Immunisierung zu. Was nützt ein Schwert, wenn man es nicht führen kann?

Vor allem aber scheinen die Verhältnisse beim Menschen im Gegensatze zu denen beim Tiere besonders schwierig zu liegen durch den Umstand, dass man auf die Benutzung von tierischem Serum angewiesen ist, ein Umstand, auf den wir sofort bei der Wirkung als Heilprinzip zurückkommen wollen. — —

Die Heilwirkung bakterizider Sera lässt sich im Tierexperimente gut nachweisen. Die Erfolge in der Menschenpraxis sind dagegen mässig.

Die Zweischneidigkeit des bakteriziden Prinzipes an sich spielt hier vielleicht noch eine grössere Rolle. In einem nichtimmunisierten Organismus kann es bei einer Infektion bald zu einer Vermehrung der Erreger kommen. Soll dieser durch Einführung bakteriziden Serums geheilt werden, so befindet man sich häufig in derselben Lage, wie man sich bei der aktiven Immunität einer massigen Infektion gegenüber befindet. Und deshalb kann man oft mehr schädlich als nützlich wirken.

Der Erfolg einer Serumeinspritzung wird also vor allem abhängig sein von der Menge der Erreger. Bei geringen Mengen wird das Serum günstig wirken können. Bei grossen Mengen vielfach ungünstig. Der Körper wird dann von Endotoxinen überschwemmt.

Weiterhin wird es ankommen auf die Menge des eingebrachten Serums. Ein Zuwenig ist nutzlos, und ein Zuviel ist gefährlich. Durch ein Zuviel kann die Bakterienabtötung so plötzlich erfolgen, dass der Körper von Giften überschwemmt wird, mit denen er andernfalls fertig würde, wenn die Bakterienabtötung nicht rapide, sondern allmählich von statten ginge. Wir befinden uns mit unserem therapeutischen Können auf einem ausserordentlich unsicheren Boden. Es ist verständlich, dass allein deswegen die Grenzen der Heilwirkung noch enger gezogen sind als die Grenzen der Schutzwirkung.

Ferner kommt es selbstverständlich darauf an, ob genügend Mittel zur Unschädlichmachung der Endotoxine vorhanden sind. Durch diesen Faktor wird die Rechnung noch komplizierter.

Es wird aber auch weiterhin darauf ankommen, ob der Körper von dem eingebrachten Serum Gebrauch machen kann.

Ferner ist für die mangelhafte Heilwirkung bakterizider Sera der Umstand verantwortlich zu machen, dass die Erreger sich manchmal an Körperstellen befinden, wohin das Serum garnicht gelangen kann.

Endlich aber hat es sich gezeigt, dass tierexperimentell gewonnene Erfahrungen sich nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragen lassen. Denn die Sera stammen von Tieren. Die antitoxischen Sera stammen auch von Tieren. Aber das schadet nichts. Denn ihre Wirkung ist einfach, beruht nur auf einem Faktor, sie wirken ohne Komplement. Die Wirkung der bakteriziden Sera dagegen beruht, wie wir sahen, auf zwei Faktoren, auf dem hitzebeständigen und hitzeunbeständigen. Sie wirken also mit Komplement. Das Komplement geht aber bei längerem Stehen schnell aus dem Serum verloren. Bei der Einspritzung eines Serums hofft man also, der Mensch werde das Komplement hinzufügen. Diese Hoffnung scheint aber für den Menschen nicht zuzutreffen. Man könnte sich vorstellen, dass das menschliche Komplement mit dem tierischen Ambozeptor keine wirksame Verbindung eingehen könne. Bei der Verwendung tierischen Serums bei Tieren könnten die Verhältnisse günstiger liegen.

Alles in allem: Die Heilung menschlicher Krankheiten durch bakterizide Sera ist ein Gebiet mit wenig Erfolgen und viel Enttäuschungen.

Vakzinetherapie.

Der eigentliche Sinn der aktiven Immunisierung ist, gesunde Menschen vor einer eventuellen Erkrankung zu schützen. Das Prinzip ist aber auch zum Heilprinzipe erweitert worden.

Eine solche aktive Immunisierung (Vakzinierung) bei schon bestehender Infektion ist unter dem Namen **Vakzinetherapie** in neuerer Zeit durch die Arbeiten Wrights in den Vordergrund wissenschaftlichen Interesses gerückt worden.

Wright ist nicht der Begründer dieser Therapie. Aber er wusste der ganzen Frage von einer anderen Seite beizukommen, durch die, wie es schien, die wenig günstig beurteilte Vakzinetherapie zugänglicher gemacht werden konnte.

Er legte nämlich besonderen Wert auf die Beobachtung der sogenannten **negativen Phase.** Wie wir bei Besprechung der Antitoxinerzeugung sahen, bezeichnet Ehrlich damit die auf eine Einspritzung von Gift in einem immunisierten Organismus event. erfolgende Abnahme der antitoxischen

Substanzen. Allgemein versteht er darunter die Verarmung an spezifischen Immunkörpern. Eine solche Verarmung kann natürlich nur in einem Organismus eintreten, der unter der Wirkung eines Erregers steht. Sie kommt vielleicht dadurch zustande, dass die vorhandenen Immunsubstanzen durch bazilläre Bestandteile gebunden, verankert werden.

Es wird also eine solche negative Phase dann zu erwarten sein, wenn Bakterienbestandteile mit dem Säftestrome in Berührung kommen. Das kann auf natürlichem und auf künstlichem Wege geschehen. Auf natürlichem, wenn sie von einem Herde aus in den Körper ausgeschwemmt werden; auf künstlichem, wenn man einem infizierten Organismus eine Bakterienvakzine einverleibt.

Nun wurde angenommen, dass diese negative Phase für alle künstliche und Selbstimmunisierung ein sehr wichtiges Moment sei.[1]) Gelangen, so nahm man an, lebende Krankheitserreger im Momente der negativen Phase in den Organismus, so ist das für den Organismus sehr ungünstig, da die Verarmung von Immunstoffen dem Bakterienwachstume Tür und Tor öffnet. Und gelangen vakzinierende Stoffe im Momente der negativen Phase in den Kreislauf, so werden diese ebenfalls eine schlechte Wirkung ausüben, da sie den verarmten Körper nicht zur Produktion neuer Stoffe reizen können und die noch vorhandenen Immunstoffe durch Verankerung an ihre bakteriellen Stoffe noch mehr dezimieren, die negative Phase also noch negativer machen.

Legte man der Beobachtung der negativen Phase eine solche Wichtigkeit bei, so musste man versuchen, eine geeignete Methode zu ihrer Erkennung zu finden. Das gelang nun in der Tat durch die Opsoninreaktion. Wie wir sahen, kann uns die Opsoninreaktion ungefähren Aufschluss geben über die Menge der im Körper kreisenden bakteriziden Stoffe.

Man hätte demnach eine Vakzinierung bei schon bestehender Infektion in der Weise vorzunehmen, dass man sich hütete, dem Körper im Momente, wo durch die Opsoninreaktion ein Sinken der bakteriziden Kräfte angezeigt ist, eine Vakzine einzuverleiben. Man würde die Vakzine nur dann einspritzen, wenn die bakteriziden Kräfte längere Zeit sich auf gleicher Stufe hielten, oder wenn sie im Aufsteigen begriffen wären.

Wright hat dann später die Beobachtung der Opsoninreaktion als unerlässliche Vorbedingung einer erfolgreichen Vakzinetherapie fallen gelassen. Meiner Meinung nach vollkommen

[1]) Allerdings in dem falschen Sinne der Phagozytoselehre.

mit Recht. Er hat zwar dadurch seinem Lebenswerke das eigentlich Originelle entzogen, die wissenschaftliche Achtung ist ihm aber gerade wegen dieses ehrlichen Verzichtes um so gesicherter.

Soweit ich aus meinen klinischen Beobachtungen, die ich vor allem gemeinsam mit Lenhartz gewonnen habe, sehen kann, ist die Kontrolle einer Vakzinierung durch die Opsoninreaktion eine ziemliche Spielerei.

Denn es hat sich gezeigt, dass längst nicht in allen Fällen nach der Einspritzung einer Vakzine eine negative Phase eintritt. Eine Vakzine schadete also in solchen Fällen, selbst wenn sie während der negativen Phase eingespritzt wird, nichts.

Ich habe fernerhin Fälle beobachtet, wo die Vakzine immer nach Abklingen der negativen Phase eingespritzt wurde, und wo so eine allmähliche Zunahme der bakteriziden Immunstoffe nachgewiesen werden konnte, und wo trotzdem keine Spur von Besserung eintrat. Ebenso sah ich Fälle, wo der Gehalt an Opsoninen (Bakteriozidinen) gleichmässig gut blieb, wo aber nach anfänglicher Besserung eine Verschlimmerung der Krankheit eintrat. Und endlich sah ich solche Fälle, wo eine Besserung oder Genesung erfolgte, obwohl der opsonische Index ständig im Sinken war.

Es ist gewiss verführerisch, die theoretisch so durchsichtige Hypothese von der Berücksichtigung der negativen Phase zu verteidigen. Aber so einfach ist die Sache im menschlichen Organismus doch nicht. Zudem müssen wir bedenken, dass durch die Opsoninreaktion immer nur ein Faktor der Abwehrmassregeln nachgewiesen wird, ganz abgesehen davon, dass das im Reagenzglase nachgewiesene Fehlen oder Vorhandensein von bakteriziden Immunstoffen nicht das letzte Wort sprechen kann über den Verlauf der Erkrankung im lebenden Organismus.

Wenn wir uns fernerhin erinnern an die Zweischneidigkeit der Bakteriozidie, werden wir es einigermassen erklärlich finden, dass die Beobachtung der bakteriziden Kräfte uns einen mangelhaften, durchaus einseitigen Standpunkt gibt in der Beurteilung eines Krankheitsverlaufes. Ich selbst habe durch systematische Untersuchungen bei Typhus gefunden, dass ein grosser Teil der Kranken, die der Infektion erlagen, bis zum Momente des Todes eine sich stetig steigernde sehr starke Vermehrung der bakteriziden Stoffe zeigte.

Man soll ganz gewiss die serologischen Methoden nicht unterschätzen. Man soll sie aber auch nicht einseitig überschätzen. Und meines Erachtens bleibt bei der Vakzinetherapie nicht der serologischen, sondern der klinischen Beobachtung die Hauptaufgabe zuzuerteilen. Es hat auch ganz gewiss etwas sehr Gefährliches, wenn man die klinische, d. h. die individuelle Beobachtung allmählich immer mehr ersetzen will durch die Beobachtung serologischer, chemischer und physikalischer Reaktionen und Reaktiönchen. Ganz gewiss soll die Klinik nicht ohne Hilfe der Serologie arbeiten, ebensowenig wie die Serologie ohne Hilfe der Klinik arbeiten soll. Aber aus einem Reaktionsfanatiker wird nun und nimmer ein grosser, erfolgreicher Kliniker. —

Auf die Technik der Vakzinetherapie werden wir in einem besonderen Abschnitte zurückkommen.

Die Anwendung hat natürlich ihre Grenzen. Denn es mag ja überhaupt erstaunlich erscheinen, dass eine solche Vakzinetherapie helfen soll. Spritze ich doch denselben Krankheitserreger ein, unter dessen Wirkung der Organismus steht.

Aber man kann sich immerhin auch theoretisch den Nutzen einer Vakzinetherapie leidlich erklären.

Wenn der Krankheitsherd mit dem Säftestrome nicht oder nur wenig in Berührung kommt, so wird die Bildung von Gegenstoffen nicht angeregt werden können, da die durch die Krankheitsherde hervorgerufenen Produkte nicht an den Ort der Entstehung dieser Gegenstoffe gelangen werden. Spritze ich nun aber die abgeschwächten oder abgetöteten Erreger als Vakzine ein, so kommen diese in den Säftestrom; der Körper kann darauf reagieren, er kann Gegenstoffe hervorbringen, und diese Gegenstoffe wiederum können günstig auf den Krankheitsherd und die in diesem vorhandenen Erreger einwirken.

Dies als richtig vorausgesetzt, ergibt es sich von selbst, in welchen Fällen etwa die Vakzinetherapie anzuwenden ist. Ihre Grenzen sind demnach eng gezogen.

Von vornherein fallen aus alle akuten und vor allem septische Erkrankungen, wo schon Erreger im Blute kreisen. Ferner solche Erkrankungen, wo sich im Kreislaufe viel endotoxische Giftstoffe angehäuft finden. Durch die Vakzineeinspritzung füge ich ja noch mehr artgleiches Endotoxin zu dem vorhandenen hinzu, sodass durch die Summierung möglicherweise die tödliche Minimaldosis erreicht werden könnte.

Es kommen also hauptsächlich die chronischen und subchronischen Fälle in Betracht. Vor allem Staphylokokkeninfektionen (Otitis, Furunkulose, Akne), Coliinfektionen (Pyelitis, Cystitis), Gonokokkeninfektionen (Gelenkentzündungen), also vor allem lokalisierte Erkrankungen, die mit dem Blutstrome nur wenig in Berührung kommen, demnach auch isolierte Cholecystitis. Glänzend sind bei diesen Erkrankungen die Erfolge nicht, in einigen Fällen aber bemerkenswert.

Auch bei der sehr chronischen Endocarditis lenta, erregt durch den Streptococcus viridans, hat man die Vakzinierung versucht. Ich selbst habe keinen Erfolg gesehen. Sollten die wenigen Fälle, die über eine erfolgreiche Behandlung publiziert sind, mit Recht auf die Wirkung der Vakzine zurückgeführt werden, so müssten wir unsere Ansicht über die theoretischen Grundlagen der Vakzinetherapie modifizieren. Denn hier kreisen die Erreger ja tatsächlich konstant in der Körperflüssigkeit oder kommen an den Herzklappen mit dieser ausgiebig in Berührung. Man müsste dann schon annehmen, dass der Körper gegen die virulenten Formen keine Stoffe zu bilden vermag und dass er erst durch die abgetöteten Erreger den Reiz zur Bildung dieser Stoffe empfängt. Ich will mich aber auf diese Anschauung nicht kaprizieren, zumal ich selbst bei 19 Fällen von Endocarditis lenta keinen Erfolg von einer Vakzinetherapie gesehen habe.

Die meiste Aussicht bieten die chronischen Krankheiten, die **Lepra** und die **Tuberkulose,** worauf wir bei Besprechung dieser Krankheiten zurückkommen werden. Die Tuberkulinkur ist eine Vakzinetherapie.

Die Vakzinierung hat durch sehr kleine Dosen zu erfolgen. Denn wir wissen einerseits, dass schon durch Einspritzung sehr kleiner Dosen eine ungeheuere Menge von Antikörpern produziert werden kann. Und andererseits wissen wir, dass durch die Einspritzung selbst geringer Mengen von Vakzine die im immunisierten oder infizierten Organismus vorhandenen Immunstoffe plötzlich auf einen Grad heruntersinken können, der in keinem Verhältnisse steht zu der eingespritzten Vakzinemenge, sich also durch Bindung (Verankerung) an die Vakzine nicht erklären lässt.

Ich selbst habe gefunden, dass die Wirkung einer Vakzine dann am besten ist, wenn man sie gleichzeitig mit dem dazu gehörigen spezifischen Serum einspritzt. Dadurch vermeidet man wohl vor allem das Absinken des Immunkörpergehaltes nach der Einspritzung.

Zusammenfassung.

Fassen wir nach dieser kurzen Betrachtung, die aber trotzdem die Kompliziertheit der Frage einigermassen beleuchten möge, unsere Antwort auf die Frage zusammen: Wie können wir den Körper unterstützen in seinem Kampfe gegen die Erreger so können wir etwa sagen:

A. Durch die gegen die **Erreger** gerichteten Kräfte.

I. Durch **aktive** Immunisierung,

a) als Schutzprinzip (Vakzineimmunisierung). Die künstliche Vakzinierung bewährt sich trotz der Zweischneidigkeit des bakteriziden Prinzipes beim Tiere recht gut, beim Menschen weniger gut, sofern es sich um bakterielle Krankheiten handelt, dagegen glänzend bei Protozoenkrankheiten.

(Die natürliche Vakzinierung durch Überstehen einer leichten Infektion (Selbstimmunisierung) verleiht einen viel besseren Schutz, als die künstliche. Der Schutz kann unter Umständen bedeutend sein, wie bei der Tuberkulose.)

b) als Heilprinzip (Vakzinetherapie). Sie kommt vor allem bei chronischen Krankheiten in Betracht (Lepra, Tuberkulose).

II. Durch **passive** Immunisierung,

a) als Schutzprinzip. Dieses teilt die Mängel des aktiv erworbenen, ohne dessen Vorteile zu besitzen,

b) als Heilprinzip. Dieses ist beim Tiere erwiesen, beim Menschen unzulänglich.
Die passive kann mit der aktiven Immunisierung kombiniert werden.

III. Durch Steigerung der unspezifischen bakteriziden Stoffe. Diese kommen bei den durch leukozytäre Bakteriozidine angreifbaren Erregern in Betracht.

B. Durch die gegen die **Endotoxine** gerichteten Kräfte. Steigerung der Leukozytenzahl. Transfusion.

V.

Überempfindlichkeit.

1. Die Erscheinung als solche.

Der Entdecker des Überempfindlichkeitsphänomens ist Behring. Neun Jahre nach den Behringschen Publikationen hat Richet in Frankreich seine Studien über Überempfindlichkeit aufgenommen und ist dann mit dem Anspruche eigener Originalität vor die Öffentlichkeit getreten. Mochte man die anfängliche Ignorierung der Behringschen Priorität naiv nennen, so muss man schon einen schärferen Ausdruck wählen, wenn man eine erst im September dieses Jahres in der Wiener klinischen Wochenschrift erschienene Arbeit Richets liest, in der er alle seine Prätentionen mit einer ungewöhnlichen Nonchalance aufrecht hält, trotzdem er wiederholt des Besseren belehrt wurde.

Das Wesentlichste, was Richet für das Studium der Überempfindlichkeit geleistet hat, ist ein negatives Verdienst: Er hat den Namen „Anaphylaxie" geprägt. Unter dieser neuen Flagge ist das alte Behringsche Phänomen mit grossem Hurra in die wissenschaftliche Welt hinausgesegelt.

Die Einführung dieses neuen Wortes ist nicht nur eine Ungerechtigkeit gegen Behring, sondern bedeutet entschieden eine Verschlechterung, eine Verwässerung und Verwischung des prägnant gewählten Wortes: Überempfindlichkeit. Es ist erfreulich, wenn ein um die Erforschung dieses Phänomens so verdienter Forscher wie Wolff-Eisner nicht nur die Richetschen Prätentionen zurückweist, sondern das schlechte Wort Anaphylaxie völlig vermeidet.

Die Studien über Überempfindlichkeit bedeuten einen prinzipiellen Fortschritt in der Immunitätswissenschaft. Gerade den Autoren, die das Phänomen im Zusammenhange mit der klinischen Beobachtung studiert haben, gebührt uneingeschränkte Anerkennung. Es sind das Pirquet und Wolff-Eisner.

Augenblicklich besteht eine fast ungeheuere Literatur über diesen Gegenstand, die sehr viel wertloses enthält, das kaum den Wert kasuistischer Mitteilungen, geschweige denn wissenschaftlicher Fortschritte hat. —

Behring wies seinerzeit nach, dass es gelingt, durch Behandeln mit Diphtheriegift gegen ganz geringe Dosen dieses Giftes Überempfindlichkeit zu machen. Das heisst: „Solche mit Diphtheriegift vorbehandelten Tiere reagieren stark auf den tausendsten, ja millionsten Teil der Dosis, die für andere nicht behandelte Tiere indifferent ist.“ Also ein nichtbehandeltes Tier reagiert auf eine grosse Dosis Diphtheriegift garnicht, während ein mit dem Gifte vorbehandeltes Tier auf den tausendsten Teil dieser Dosis mit heftigsten Krankheitserscheinungen, ja mit dem Tode reagiert. Durch die Vorbehandlung mit Diphtheriegift ist der Organismus in irgend einer Weise gegen dieses Gift überempfindlich geworden. Dabei zeigte sich das paradoxe Phänomen, dass solche giftüberempfindlichen Tiere ein Serum liefern konnten, das sehr antitoxinreich war. Durch dieses Serum kann das Tier viele andere Tiere vor einer Diphtherievergiftung schützen. Das Tier selbst aber ist trotz des grossen Antitoxingehaltes seines Serums vermöge seiner Überempfindlichkeit nicht imstande, sich selbst gegen eine minimalste Giftdosis zu schützen.

Der Einwand, dass es sich hierbei um eine kumulative Wirkung handle, konnte einwandsfrei ausgeschlossen werden.

Behring wies dann ferner nach, dass diese Überempfindlichkeit spezifisch ist. D. h. also: ein Tier wird durch Vorbehandlung mit Diphtheriegift nur gegen Diphtheriegift, nicht gegen ein anderes Gift überempfindlich.

Endlich war Behring der Erste, der auf den Zusammenhang von Überempfindlichkeit und Immunität hinwies.

In grossen Zügen hat damit Behring bei seinen Beobachtungen der Giftüberempfindlichkeit mehr in genialer Intuition als in bewusster, gerade auf dieses Phänomen besonders gerichteter Forscherarbeit alle die Erfahrungen umrissen und vorwegskizziert, die später bei der Benutzung der verschiedensten anderen Stoffe gemacht wurden.

Auch mit anderen tierischen und pflanzlichen Toxinen kann man Überempfindlichkeit erzeugen. (Tetanusgift, Aktiniengift, Tuberkulin, Pollengift.)

Unorganisiertes Eiweiss.

1. Experimentelle Serumüberempfindlichkeit.

Wenn nun auch diese Überempfindlichkeit gegen ungeformte Gifte aus besonderen Gründen, die vor allem in der leidlichen Diskursivität unseres Verstandes wurzeln, vielleicht von der Überempfindlichkeit gegen Eiweisssubstanzen abgesondert werden muss, so unterscheiden sich die Erfahrungen bei der Giftüberempfindlichkeit in nichts von denen, die bei Eiweissüberempfindlichkeit gewonnen wurden.

Es zeigte sich, dass auch ungeformtes körperfremdes Eiweiss heftige Überempfindlichkeit hervorrufen kann. Am bekanntesten ist diese Erscheinung in der Serumüberempfindlichkeit geworden.

Eine einmalige Einverleibung artfremden Serums vertragen Tiere fast reaktionslos. Wird jedoch die Einspritzung nach einiger Zeit wiederholt, so kann es zu den heftigsten Reaktionserscheinungen kommen. Diese setzen mit grosser Plötzlichkeit ein. Es kommt zu stärkster Atemnot und zu Krämpfen. Das Tier kann, zumal wenn die Zweitinjektion intravenös vorgenommen wird, in wenigen Augenblicken sterben. Bei der Sektion zeigen die Lungen maximale Blähung.

Aber der tödliche Ausgang ist nicht unbedingt notwendig. Geht die Atemnot vorüber, so erholen sich die Tiere sehr schnell. Sie sind dann wieder vollkommen gesund. Erst durch eine erneute Injektion desselben Serums können sie wieder in denselben Zustand versetzt werden.

Die Erscheinung macht also den Eindruck einer plötzlichen Vergiftung, die auf nervöse Zentren wirkt.

Der Eintritt der Erscheinungen ist von den verschiedensten Faktoren abhängig. So vor allem von der Art und Menge des zur Vorbehandlung gewählten Serums, von dem Zeitpunkte der Reinjektion, von der Menge des reinjizierten Serums, und vor allem von überblickbaren individuellen Verhältnissen.

So ist beispielsweise zur Erreichung einer Überempfindlichkeit beim Meerschweinchen gegen Pferdeserum eine Injektion von etwa 0,001 ccm genügend. Spritzt man mehr ein, so setzt auch der Zustand der Überempfindlichkeit später ein. Etwa

8 Tage nach der ersten Injektion kann man meistens die Überempfindlichkeit beobachten. Der Tod kann bei intravenöser Injektion durch Bruchteile eines Kubikzentimeters herbeigeführt werden. Bei intraperitonealer Injektion braucht man mehr als einen Kubikzentimeter.

Wir haben nun Grund anzunehmen, dass bei den Tieren von vornherein keine vollkommene Reaktionslosigkeit besteht, sondern dass die Reaktion auf die erste Einspritzung sehr langsam verläuft, während sie bei der Reinjektion sehr schnell verläuft. Das beruht wahrscheinlich auf erkennbaren Ursachen, die wir im theoretischen Teile berücksichtigen werden. Diese Beschleunigung der Reaktion ist ein Fundamentalcharakteristikum der Überempfindlichkeit.

Aber ebenso wie der Eintritt der Reaktion beschleunigt ist, so auch das Abklingen.

Zum Eintritte einer Überempfindlichkeit genügen, allgemein betrachtet, bei der Reinjektion viel kleinere Dosen, als sie zum Zustandekommen einer Überempfindlichkeit durch die erste Einspritzung nötig wären (s. u.).

Diese Serumüberempfindlichkeit lässt sich auch ebenso durch Fütterung mit artfremdem Serum hervorrufen.

Sehr wichtig ist die Tatsache, dass die Serumüberempfindlichkeit auch passiv übertragen werden kann. D. h. also: Wenn ich ein Kaninchen gegen Pferdeserum überempfindlich gemacht habe und nehme diesem überempfindlichen Kaninchen Blut ab, und spritze das Blut einem anderen normalen Kaninchen ein, so wird auch dieses Tier gegen Pferdeserum überempfindlich, trotzdem es nie vorher mit solchem in Berührung gekommen war. Die Überempfindlichkeit wird also durch das Blut des überempfindlichen Tieres auf ein nicht vorbehandeltes Tier — passiv — übertragen.

2. Serumkrankheit.

Die Serumüberempfindlichkeit findet in der menschlichen Pathologie ihren Ausdruck in der Serumkrankheit. Diese setzt sich zusammen aus: Fieber, das oft längere Zeit anhalten kann, urticariaähnlichen Exanthemen, Drüsenschwellungen in der Umgegend der Einspritzungsstelle und Nierenreizung. Schleimhautaffektionen fehlen, wodurch die Serumkrankheit von richtigen Infektionskrankheiten (Masern) unterschieden werden kann.

Die Krankheit kann sich über Tage, ja Wochen hinziehen. Sie verläuft also meistens verschieden von der experimentell beim Tier erzeugten. Es kommt auch nicht zu so gefährlichen Erscheinungen, die das Leben des Kranken gefährden. Immerhin liegen aber in der Literatur einige wenige Fälle vor, deren tödlicher Ausgang scheinbar auf Serumüberempfindlichkeit zurückzuführen ist.

Erzeugt wird das Krankheitsbild durch Injektion von tierischem Serum. Und zwar genügt schon eine einmalige Injektion, um die Erscheinungen hervorzurufen. Doch muss die Dosis dann gross sein. Das spricht dafür, dass eine Unempfindlichkeit an sich nicht besteht. Dass kleinere Dosen bei der Erstinjektion keine Erscheinungen machen, liegt eben wiederum an dem langsameren Ablaufe der Reaktion bei der ersten Injektion. Bei wiederholter Injektion können dann viel kleinere Dosen ebenso stark wirken wie grosse Dosen bei der Erstinfektion, oder sie können noch stärker wirken. Die Reaktion ist alsdann beschleunigt.

Eine erhebliche Gefahr birgt die Serumkrankheit bei der üblichen Serumbehandlung nicht. Von dem Diphtherieserum werden meist so kleine Dosen injiziert, dass die Serumkrankheit keinen gefährlichen Charakter annimmt. Von den bakteriziden Seris, die in ihrer Wirkung ja leider sehr unzulänglich sind, hat man viel grössere Mengen versucht. Bei Verwendung grösserer Mengen, vor allem wenn sie als Reinjektion intravenös gegeben werden, muss man aber auf alle Fälle an die Möglichkeit gefährlicher Krankheitserscheinungen denken.

In diesem Zusammenhange wirft sich die Frage auf, ob es ratsam ist, einen diphtheriegefährdeten Menschen wiederholt mit Diphtherieserum schutzzuimpfen. Wie wir sahen, hält die Immunität nur kurze Zeit an. Man muss also die Schutzimpfung öfter wiederholen. Erkrankt nun der Betreffende, nachdem die Wirkung der letzten Schutzimpfung verklungen ist, dennoch an Diphtherie, so kann man eventuell, da man dann zu Heilzwecken grössere Dosen von Serum verwenden muss, eine heftige Serumkrankheit auslösen. Nun hat sich allerdings gezeigt, dass bedrohliche Fälle praktisch kaum vorkommen. Immerhin aber wird man sich durch das Gesagte vor einer kritiklosen oftmaligen Wiederholung der Schutzimpfung vorsehen. Der grosse Vorteil des Diphtherieserums ist eben der, dass es in so geringen Dosen wirksam ist. Bei einem Serum,

von dem man grössere Mengen injizieren müsste, muss man vorsichtig sein.

Die menschliche Serumkrankheit ist also ein künstlich erzeugtes Überempfindlichkeitsphänomen.

3. Urticaria.

Nun gibt es aber auch menschliche Überempfindlichkeits-Krankheiten, die von selbst entstehen, und die wahrscheinlich auf die Resorption von körperfremdem ungeformtem Eiweiss zurückzuführen sind.

Dazu gehören wohl vor allem einige von dem Sammelbegriffe der Urticaria abzutrennende Krankheitserscheinungen. Sahen wir doch, dass urticariaähnliche Exantheme bei der künstlich erzeugten Serumkrankheit auftreten. So sind vielleicht alle die auf sogenannte „Idiosynkrasie" zurückgeführten Urticariaeruptionen nach dem Genusse bestimmter Speisen durch Eiweissüberempfindlichkeit verursacht. Wir müssen dann annehmen, dass diese Eiweisssubstanz durch eine Schädigung des Darmes oder der Darmfunktion als solche, nämlich als artfremdes, nicht genügend abgebautes Eiweiss, in den Körperkreislauf gelangt und hier Überempfindlichkeit erzeugt.

Andere Urticariaformen sind wohl weniger auf Eiweiss, als auf wirkliche Giftüberempfindlichkeit zurückzuführen, so die auf Insektenstiche erfolgenden Eruptionen.

Natürlich erklären sich nicht alle Formen der Urticaria durch Überempfindlichkeit. So hat beispielsweise die Arzneimittelurticaria mit dem eigentlichen Überempfindlichkeitsmechanismus nichts zu tun.

Jedenfalls eröffnet sich hier ein bisher ziemlich unzugängliches Gebiet der Forschung.

4. Pollenkrankheit.

Auch die Pollenkrankheit (Heufieber) ist als ein Überempfindlichkeitsphänomen anzusprechen. Sie wird hervorgerufen durch die Pollen von Gräsern. Sie äussert sich in einer starken Schleimhautreizung an Auge und Nase. Dazu kommen asthmatische Beschwerden.[1])

Sie tritt nur bei bestimmten Personen auf.

Man hat gegen sie Sera hergestellt, von der Voraussetzung ausgehend, dass es sich um eine Toxinüberempfindlichkeit

[1]) Manche Formen von reinem Asthma sind wohl ebenfalls auf Überempfindlichkeit zurückzuführen. Die auslösende Ursache ist unbekannt.

handelt. Es gelingt aber nicht, ein eigentlich antitoxisches Serum zu erzeugen, sodass es zweifelhaft erscheint, ob es sich bei der Krankheit um richtige Toxine handelt.

Diese Sera haben nur eine beschränkte Wirkung. Subkutan injiziert, nützen sie nichts. Dagegen wirken sie lindernd, aber nicht heilend bei lokaler Applikation. Das Serum (Pollantin) wird am besten in Pulverform auf die Schleimhaut geblasen. Dauernde Befreiung kann nur durch Klimawechsel erfolgen.

Das Polleneiweiss kann durch Extraktion der Pollen mit 5 proz. Kochsalzlösung und nachheriger Alkoholfüllung gewonnen werden. Träufelt man das Eiweiss in den Konjunktivalsack oder spritzt es subkutan ein, so erfolgt bei disponierten Menschen eine Erkrankung, die sich in nichts von dem Heufieber unterscheidet. Dieser Methode kann man sich zu differentialdiagnostischen Zwecken bedienen.

Es muss allerdings zugegeben werden, dass man die Pollenkrankheit auch als reine Vergiftung durch echte Toxine auffassen könnte, zumal wenn man die rein lokale Reizwirkung in Betracht zieht. Man muss dann nur annehmen, dass nur bestimmte Individuen für diese Gifte disponiert sind. Da sich aber kein eigentlich antitoxisches Serum gegen die Pollen gewinnen lässt, so ist ein abschliessendes Urteil nicht möglich.

5. Eklampsie.

Vielleicht beruht auch die Eklampsie auf einer solchen Überempfindlichkeit. Man braucht dann nur anzunehmen, dass in Intervallen fötales Eiweiss in den mütterlichen Organismus dringt. Dann kann man die Heranziehung des hypothetischen Plazentargiftes vermeiden. Die fötalen Stoffe sind an und für sich nicht giftig. Aber durch ihr schubweises Eindringen in den mütterlichen Organismus, für den sie etwas Fremdes bedeuten, lösen sie die Überempfindlichkeit aus, die dann die heftigsten Reaktionen herbeiführt.

Geformtes Eiweiss.

Überempfindlichkeitserscheinungen werden nun aber nicht nur durch ungeformtes, sondern auch durch geformtes artfremdes Eiweiss verursacht. So durch tierische und pflanzliche Zellen, die an und für sich **ungiftig** sind. So können beispielsweise durch mehrmaliges Füttern von Hefe bei Pferden heftigste Reaktionen ausgelöst werden.

Auch durch bakterielle Mikroorganismen, die für Tiere avirulent sind, kann man die heftigsten Überempfindlichkeitserscheinungen hervorrufen.

Es ist wichtig, diesen Punkt zu beachten. Er ist, wenn auch nicht von praktischer, so doch gerade für die Erklärung des Überempfindlichkeitsphänomens von grosser Bedeutung.

Ebenso wie durch an und für sich ungiftige tierische und pflanzliche Zellen Überempfindlichkeit hervorgerufen wird, so auch durch **pathogene** Mikroorganismen.

In diesem Zusammenhange sind vor allem die Studien Pirquets über die **Vakzineinfektion** zu erwähnen. Bei der Ertstinfektion liegt der Höhepunkt der Vakzinationserscheinungen zwischen dem 9. und 14. Tage. Bei der Revakzination kann der Höhepunkt schon am zweiten Tage beginnen. Je eher nach der Erstinfektion die Zweitinfektion vorgenommen wird, um so schneller setzt die Reaktion ein. Die Überempfindlichkeit offenbart sich also auch hier in einer beschleunigten Reaktion. Es besteht demnach nach dem Abklingen der ersten Schutzimpfung keine eigentliche Unempfindlichkeit, sondern im Gegenteile, eine gesteigerte Empfindlichkeit, die sich in dem beschleunigten Auftreten der Reaktion kundgibt und die sogar in einzelnen Fällen zu gefährlichen Formen (Purpura variolosa) führen kann. Diese Feststellungen von dem Vorhandensein einer erhöhten Reaktionsfähigkeit, nicht einer stumpfen Unempfindlichkeit, sind besonders wichtig.

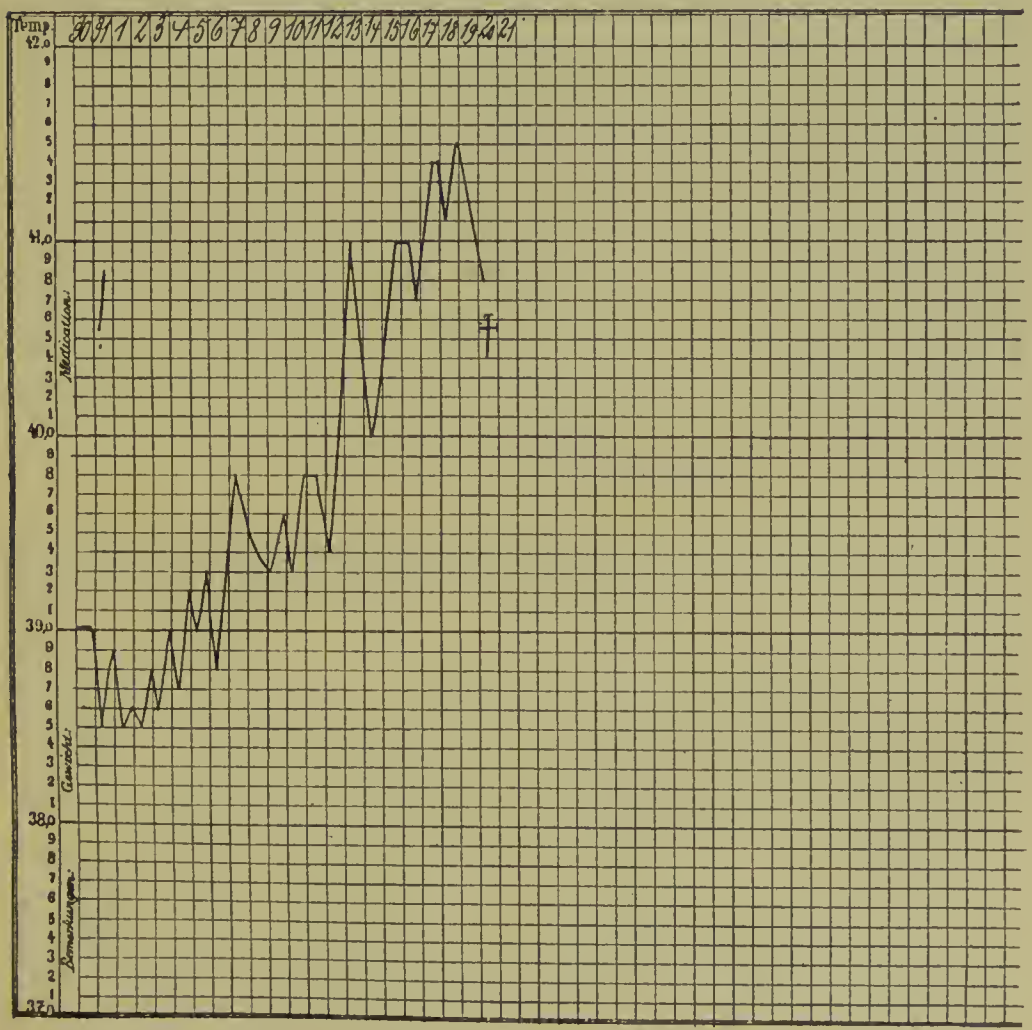
Eine grosse Rolle spielt die Überempfindlichkeit bei der **Tuberkulose.** Wir werden darauf eingehender in einem besonderen Kapitel zurückkommen. Hier sei nur folgendes erwähnt:

Die Erscheinung, dass tuberkuloseinfizierte Individuen auf die Einspritzung von Tuberkulin reagieren, während bei Tuberkulosefreien die Reaktion ausbleibt, legt die Annahme nahe, die Tuberkulinreaktion als eine typische Überempfindlichkeitsreaktion aufzufassen. Dabei ist es prinzipiell gleichgültig, ob wir in dem Tuberkulin ein Toxin oder ein Endotoxin erblicken.

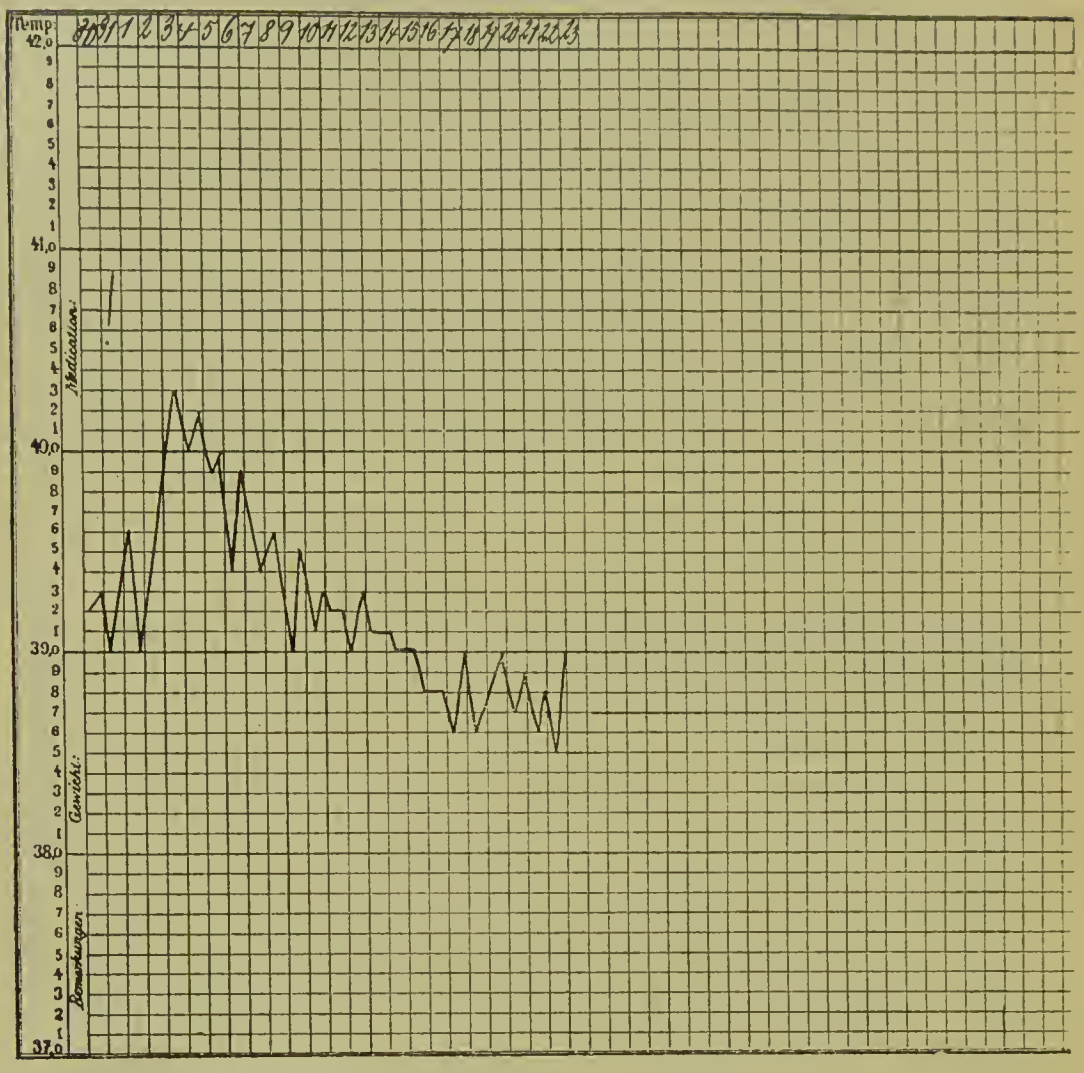
Aber nicht nur gegen das Tuberkulin, sondern auch gegen die lebenden Tuberkelbazillen lässt sich eine Überempfindlichkeit feststellen. Derartige Beobachtungen sind in besonders instruktiver Weise am Behringschen Institute gemacht worden (Römer). Sie wurden gewonnen an Rindern, die durch die Behringsche Bovovakzination schutzgeimpft

waren. Spritzte man solchen Tieren zusammen mit unvorbehandelten Rindern grosse Dosen von virulenten Tuberkelbazillen ein, so kam es bei den immunisierten Tieren zu einer heftigen, oft gefährlichen, sofortigen Reaktion, während die nichtimmunisierten Tiere keine Reaktion zeigten. Während sich dann aber im weiteren Verlaufe bei den Kontrolltieren ein immer höher steigendes Fieber entwickelte und die Infektion allmählich mit dem Tode endigte, klang die Reaktion bei den immunisierten Tieren langsam ab, und die Infektion war zugleich überwunden. Die beiden folgenden Kurven mögen diese Verhältnisse besonders gut beleuchten. Sie sind entnommen aus Römers Arbeit: Spezifische Überempfindlichkeit und Tuberkuloseimmunität (Brauers Beiträge).

1. Nichtimmunisiertes Rind.



2. Immunisiertes Rind.



! = Tag der Einspritzung.

Auch bei anderen lebenden Infektionserregern kann man Überempfindlichkeitserscheinungen nachweisen. So bei Coli- und Typhusbazillen.

Die klinisch so rätselhaften Rezidive bei **Typhus,** wo es trotz des Vorhandenseins grosser Mengen von spezifischen Immunkörpern zu heftigen Krankheitserscheinungen kommt, habe ich schon seinerzeit als eine Überempfindlichkeitserscheinung gedeutet.

Es lassen sich noch manche klinische Erscheinungen aus dem Gebiete der Infektionskrankheiten mit dem Überempfindlichkeitsphänomene in Zusammenhang bringen. Doch soll hier an dieser Stelle, wo ja mehr Anregung, als Berichterstattung über eigene und fremde Hypothesen, gegeben werden soll,

nicht zu präjudizierend auf dieses Gebiet eingegangen werden, zumal da die Prämissen einer lehrbuchmässigen Behandlung dieses Gebietes infolge der noch bestehenden Unsicherheit unserer Erkenntnisse nicht gegeben sind.

Hier sei nur noch darauf hingewiesen, dass auch viele Erscheinungen bei der **Syphilis** wahrscheinlich als Überempfindlichkeitsphänomene gedeutet werden müssen. Wir werden darauf in dem Kapitel Syphilis zurückkommen.

Eine passive Übertragung der Überempfindlichkeit ist bei Tuberkulose und beim Krebs nachzuweisen versucht worden, wobei zugleich der Versuch gemacht wurde, diese Erfahrungen diagnostisch zu verwerten.

Rekapitulieren wir kurz, so können wir sagen:

Die Überempfindlichkeit kann auf aktivem und passivem Wege entstehen.

Sie kann hervorgerufen werden durch nichtvermehrungsfähige pflanzliche und tierische Stoffe, die entweder giftig oder ungiftig sein können.

Oder sie wird erzeugt durch vermehrungsfähige geformte tierische und pflanzliche Stoffe, die ebenfalls wieder giftig oder ungiftig sein können.

---

2. Die Erklärung.

Überschaut man den Symptomenkomplex der Überempfindlichkeit und die mancherlei Ursachen, die ihn hervorrufen können, so erscheint es nicht leicht, alles sozusagen auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen. Andererseits ist die Überempfindlichkeit ein viel zu prägnantes Phänomen, sodass man nur mit Sträuben darauf verzichten möchte, die mannigfachen auslösenden Ursachen auf ein gemeinsames Grundgesetz zurückzuführen.

Vergleicht man das eben Erörterte mit dem, was ich im vorigen Kapitel über den Zwittercharakter bakterizider Sera gesagt habe, so drängt sich unwillkürlich ein Parallelismus zwischen den beiden Erscheinungen auf. Und in der Tat hat nun auch Wolff-Eisner eine Hypothese aufgestellt, die das Auftreten von Überempfindlichkeit an das Vorhandensein von Immunkörpern knüpft, die mit den bakteriziden identisch sind.

Der bakterizide Immunkörper besitzt die Eigenschaft, Bakterien abzutöten. Dies gelingt ihm wahrscheinlich dadurch, dass das Bakterium teilweise aufgelöst wird, weshalb man auch von einem bakteriolytischen Immunkörper spricht. Die Auflösung ist nun wiederum wahrscheinlich ein parenteraler **Verdauungsakt.** Eine solche parenterale Verdauung durch den Immunkörper tritt aber nicht nur gegenüber geformtem, sondern auch gegenüber ungeformtem Eiweiß in Kraft. Oder anders ausgedrückt: der lytische Immunkörper richtet sich nicht nur gegen Bakterien, sondern auch gegen jegliches körperfremde Eiweiss.

Wolff-Eisner nimmt nun an, dass die Überempfindlichkeit ausgelöst wird durch die bei der parenteralen Verdauung (Lyse) frei werdenden Substanzen. Derartige Eiweissspaltprodukte wirken giftig, einerlei ob sie von pathogenen oder nicht pathogenen Keimen, oder von ungeformtem Eiweiss stammen. Sie wären demnach bei virulenten Erregern identisch mit den Endotoxinen. Wenn man diese Schematisierung logisch zu Ende verfolgt, dann muss man sich auf den Standpunkt stellen, dass die Endotoxinwirkung nichts weiter ist, als die Wirkung artfremden Eiweisses überhaupt. Denn ich kann ja auch mit avirulenten Erregern und mit ungeformtem Eiweiss dieselben Überempfindlichkeitserscheinungen auslösen, nur dass eine Eiweissart quantitativ giftiger wirkt, als eine andere.

Man müsste dann also zweierlei annehmen: 1. die Endotoxine der pathogenen Bakterien sind im letzten Grunde nicht verschieden von den intrazellulären Eiweisssubstanzen der apathogenen Erreger. Und 2. zum Zustandekommen der Überempfindlichkeit sind zwei Faktoren notwendig. Einmal die durch den Immunkörper frei gewordenen endotoxischen Substanzen. Und dann ein Apparat, auf den diese Substanzen zu wirken imstande sind.

Ohne weiteres erklärlich wäre die Überempfindlichkeit bei der Einwirkung pathogener Mikroorganismen. Die Überempfindlichkeit bei nicht virulenten Keimen (und beim artfremden Eiweiss) müsste man sich so erklären: Bei der ersten Einverleibung dieser Substanzen erfolgt eine langsame Auflösung (Verdauung) durch die normalerweise im Blute vorhandenen lytischen Stoffe (Bakteriozidine). Dadurch wird der Körper nicht mit aufgeschlossener Zell- und Eiweisssubstanz überschwemmt. Es kommt zu keiner Reaktion. Gleichzeitig bilden sich nun aber infolge der ersten Einspritzung spezifische, nur gegen die eingespritzte

Substanz gerichtete lytische Immunkörper. Bei einer zweiten Einspritzung wird also die eingespritzte Substanz plötzlich aufgelöst. Dadurch wird der Körper plötzlich mit giftigen Eiweissspaltprodukten überschwemmt: Es kommt zu einer Reaktion. Die Reaktion tritt aber nur dann ein, wenn ein Apparat vorhanden ist, der auf die freigewordenen, in diesem Falle auch „endotoxisch" wirkenden Substanzen antwortet.

Mit dieser Hypothese kann man nun aber nur schwer die Überempfindlichkeit gegen Toxine in Einklang bringen. Denn die Antitoxine sind Stoffe, die wesentlich von dem lytischen (bakteriziden) Immunkörper verschieden sind. Sie wirken ohne Komplement; die lytischen Immunkörper wirken mit Komplement. Wir könnten indessen annehmen, wenn wir auch die Toxinüberempfindlichkeit durch Lyse erklären wollen, dass auch im antitoxischen Serum lytische Immunkörper vorhanden sind, die sich zwar nicht gegen das eigentliche Toxin, wohl aber gegen die im Toxin vorhandene Eiweisssubstanz richtet. Eigene Versuche in der Richtung erlauben es mir noch nicht, hierüber ein Urteil abzugeben. Solange das nicht der Fall ist, müssten wir die durch Toxine hervorgerufene Überempfindlichkeit von der „endotoxischen" Überempfindlichkeit absondern. Die Toxine sind ja auch in anderer Hinsicht in ihrem Verhalten von den Endotoxinen, jedenfalls bei dem Stande unserer heutigen Erkenntnismittel, verschieden. Eine genügende Erklärung der Toxin-Überempfindlichkeit könnte dann nicht gegeben werden.

Ich gebe zu, dass die Zurückführung der Überempfindlichkeit auf das Vorhandensein von lytischem (verdauendem) Immunkörper richtig ist.

Dadurch erklärt sich auch ohne weiteres die Spezifität der Überempfindlichkeit. Wenn die Überempfindlichkeit hervorgerufen wird durch denselben spezifischen Immunkörper, wie er sich bei der aktiven Immunisierung als bakterizider Immunkörper dokumentiert, so muß die Überempfindlichkeit ceteris paribus ebenso spezifisch sein, wie die aktive Immunisierung selbst. Also wird ein Typhusimmunkörper nur dann Überempfindlichkeit erzeugen, wenn er gegen Typhusbazillen wirken kann.

Die normaler Weise im Serum vorhandenen unspezifischen bakteriziden Stoffe werden also nur unter gewissen Umständen Überempfindlichkeit erzeugen können, nämlich dann, wenn eine grosse Menge fremden Eiweisses eingeführt wird, und wenn sie selbst in genügender Menge vorhanden und fähig sind,

diese Menge schnell aufzulösen (cf. Serumkrankheit bei grossen Dosen).

Ohne weiteres erklärt sich auch die Beschleunigung des Eintritts und des Abklingens bei der Reinjektion (Spezifität), und ebenso das Auftreten nach so geringen Dosen.

Endlich erklärt sich mühelos die passive Übertragbarkeit der spezifischen Überempfindlichkeit. Man überträgt eben den Immunkörper. —

Was nun aber die Erklärung der Endotoxine als einfache Eiweissspaltprodukte betrifft, so habe ich darüber eine andere Ansicht.

Dass giftige und ungiftige Organismen dieselben Erscheinungen machen (Überempfindlichkeit), die gleichzeitig wieder nicht verschieden sind von denen durch anorganische Eiweisssubstanzen hervorgerufenen, legt den Gedanken nahe, dass diese Überempfindlichkeitserscheinungen nicht an das eigentliche spezifische Gift der pathogenen Mikroorganismen geknüpft ist.

Bestärkt werde ich in dieser Ansicht durch die Verhältnisse bei den Aggressinen. Sind die Aggressine wirklich identisch mit den Endotoxinen, so üben sie ja eine ganz andere Wirkung aus als die Überempfindlichkeitsgifte. Spritzt man Aggressine allein ein, so denken sie garnicht daran, Überempfindlichkeit hervorzurufen. Sind aber die Aggressine nicht identisch mit den Endotoxinen, so ist dadurch zum mindesten erwiesen, dass der Modus einer Infektion komplizierter ist, als es nach theoretisierenden Erwägungen den Anschein haben könnte.

Ich stelle mir die Sache so vor, dass die Endotoxine spezifische Giftstoffe sind, durch die ein bestimmtes Krankheitsbild ausgelöst wird, dass aber die Überempfindlichkeit machenden Stoffe (mit Ausnahme der Toxine) unspezifischer Natur sind, dass sie bei der Eiweissverdauung entstehende Eiweissspaltprodukte sind, die man in gleicher Weise aus ungeformtem wie geformtem Eiweisse darstellen kann, wobei es gleichgültig ist, ob das geformte Eiweiss an sich pathogen (endotoxinhaltig) oder nicht pathogen ist.

Die eigentliche Pathogenität würde demnach durch die spezifischen Endotoxine hervorgerufen, und die Überempfindlichkeit wäre eine Teilerscheinung bei jeder parenteralen Eiweissverdauung.

Bestärkt wird man in dieser Anschauung durch die Tatsache, dass es gelingt, die Überempfindlichkeit machenden Stoffe im

Reagenzglase darzustellen (Weichardt, Friedberger) und zwar kann man dies sowohl mit geformtem wie mit ungeformtem Eiweisse tun.

Mischt man also beispielsweise ein Serumeiweiss mit dem dazugehörigen spezifischen Immunserum und sorgt, dass genügend Komplement in der Mischung vorhanden ist, so erhält man, nachdem die Mischung 24 Stunden gestanden hat, eine höchst giftige Flüssigkeit, die auch bei ganz unvorbehandelten Tieren Überempfindlichkeit auslösen kann.

Ebenso gelingt dies, wenn man beispielsweise Hefezellen mit frischem, komplementhaltigem Meerschweinserum 24 Stunden in Berührung lässt. Man braucht hierbei also garnicht einmal den spezifischen Immunkörper, sondern es geht schon mit dem normaler Weise im Serum vorhandenen Lysin. Selbst aus den so schwer angreifbaren Tuberkelbazillen lässt sich in dieser Weise ein Überempfindlichkeitsstoff darstellen, der normalen Meerschweinen intravenös eingespritzt, diese unter den typischen Überempfindlichkeitserscheinungen sterben macht. Die von dem Serum abzentrifugierten Bazillen machen keine Überempfindlichkeit. Da das Serum von derselben Tierart stammt, so ist eine Giftwirkung des Serums an sich ausgeschlossen.

Ein derartiger Versuch wäre etwa so anzusetzen: 0,002 g feuchte Tuberkelbazillen werden gemischt mit 4 ccm Meerschweinchenserum. Nach 24stündigem Stehen wird das von den Tuberkelbazillen abzentrifugierte Serum einem normalen Meerschweine intravenös eingespritzt. Typischer Überempfindlichkeitstod.

Die giftigen Überempfindlichkeitsstoffe sind also sehr leicht abspaltbar, wodurch sie sich auch schon von den eigentlichen Endotoxinen unterscheiden.

Wir werden es uns also so vorzustellen haben, dass durch das Zusammentreten des komplementhaltigen Immunkörpers mit dem geformten oder ungeformtem Eiweisse eine Eiweissverdauung eintritt, wobei Spaltprodukte entstehen, die die Überempfindlichkeit auslösen. In einem nichtimmunisierten Körper erfolgt diese Eiweissverdauung langsam, deshalb bleibt die Reaktion aus. Im immunisierten Körper dagegen erfolgt sie schnell, daher die Reaktion und zwar schon auf kleine Dosen. Im Reagenzglasversuche werden die Stoffe angehäuft, sodass ein normaler Körper, der die Reagenzglasspaltprodukte eingespritzt bekommt, sich verhält wie ein immunisierter Organismus.

Es liegt nun nahe anzunehmen, dass diese Überempfindlichkeit auslösenden Eiweissspaltprodukte derselben Art sind, ganz gleichgültig, ob sie bei der Verdauung pathogener oder apathogener Mikroorganismen oder ungeformten Eiweisses entstehen. Spezifisch ist also nur ihre Entstehung im immunisierten Organismus, nicht sie selbst.

Sie werden dann zu wirken imstande sein, wenn sie in gehäufter Menge in den Organismus gelangen, und wenn sie einen empfindlichen Apparat treffen. Fällt die zweite Bedingung weg, so braucht keine Überempfindlichkeit zu entstehen.

Ein solcher empfindlicher Apparat scheint nun im Nervensysteme vorhanden zu sein. Wahrscheinlich spielen die vasomotorischen Zentren eine Rolle. Ich selbst konnte mich davon überzeugen, dass bei Leuten mit labilem Nervensysteme, z. B. Hysterischen, leichter Überempfindlichkeitserscheinungen auszulösen sind, als bei Normalen.

Da die Überempfindlichkeitsstoffe bei dem Abbau jedes artfremden Eiweisses entstehen, werden sie in derselben Weise bei pathogenen wie bei apathogenen Spaltpilzen ausgelöst. Mit anderen Worten: Die Überempfindlichkeit wird bei der Infektion mit virulenten Erregern eine nicht unbedeutende Rolle spielen. Sie ist dabei aber nur eine Begleiterscheinung der Infektion, sobald die Erreger im Organismus durch die Immunkörper (Lysine) parenteral verdaut werden.

Dass übrigens durch das Zusammentreten einer Substanz mit ihrem spezifischen Immunkörper bei Anwesenheit von Komplement wirklich eine Aufspaltung des Eiweisses eintritt, ist nicht nur eine Hypothese. Es ist vielmehr durch die optische Methode von Abderhalden sichergestellt.

Die Toxinüberempfindlichkeit ist auf die eben geschilderte Weise in befriedigender Weise noch nicht zu erklären.

---

3. Der Zweck.

Häufig wird die Frage gestellt: Ist die Überempfindlichkeit ein nützliches oder schädliches Phänomen? Meiner Meinung nach ist die Fassung dieser Frage unlogisch. Selbstverständlich ist ein Phänomen, das sich in Fieber und Exanthemen dokumentiert, ja, das sogar in Gestalt des Todes auftritt, kein nützliches Phänomen.

Da wir aber gesehen haben, dass die Überempfindlichkeit lediglich eine Teilerscheinung der Wirkung des lytischen Immunkörpers ist, so muss die Frage ganz anders gestellt werden. Sahen wir doch, dass der mit Komplement wirkende Immunkörper die verschiedensten Wirkungen ausübt, dass seine Wirkung also in den verschiedensten Phänomenen zu Tage tritt. Wirkt er vernichtend auf die Lebensfähigkeit der Bazillen, so sprechen wir von einer bakteriziden Wirkung. Wirkt er verdauend auf die abgetöteten Erreger oder auf Eiweiss, sprechen wir von (bakterio-) lytischer Wirkung. Bereitet er die Bakterien vor für den Fressakt der Leukozyten, sprechen wir von opsonischer Wirkung. Je nach dem Systeme, auf das wir ihn wirken lassen, oder das wir in seinen Wirkungsbereich einschieben, können wir dann noch die verschiedensten Erscheinungen auslösen. So werden wir noch eine komplementbindende Wirkung kennen lernen. Sobald wir ein System von Leukozyten in den Wirkungsbereich des Immunkörpers einschieben, dokumentiert sich — um das noch einmal anders auszudrücken — die verdauende, lytische Wirkung des Immunkörpers als Phagozytose. Wird ein empfängliches Nervensystem in seinen Wirkungsbereich gestellt, so dokumentiert sich die eiweissverdauende Wirkung des Immunkörpers als Überempfindlichkeit. Phagozytose, Komplementbindung und Überempfindlichkeit sind aber im Grunde genommen nichts weiter als andere Erscheinungsformen der Immunkörperwirkung, je nach dem Apparate, auf den die bei der ursprünglichen Immunkörperwirkung entstehenden Reaktionsprodukte ihre Wirksamkeit ausüben.

Wir können deshalb auch nicht fragen: Ist die Überempfindlichkeit, nämlich das Phänomen als solches, nützlich oder schädlich? Wir müssen vielmehr fragen: Ist die die Überempfindlichkeit auslösende Grundursache nützlich oder schädlich? (Oder wir müssten Überempfindlichkeit indentifizieren mit: Vorhandensein von Immunkörpern + reaktionsfähigem Apparate.)

Nun ist die der Überempfindlichkeit zu Grunde liegende Ursache sicherlich eine nützliche Einrichtung. Die Einwirkung des Immunkörpers bedeutet die Fähigkeit des Organismus, sich des artfremden, für den Organismus unbrauchbaren Eiweisses, seis geformten, seis ungeformten, durch parenterale Verdauung zu entledigen. Unter natürlichen Umständen gelangt aber nicht oder nur in den grössten Ausnahmefällen soviel artfremdes Eiweiss in den Organismus, dass er durch

die bei der Lyse (Verdauung) entstehenden Eiweissspaltprodukte geschädigt wird.

Anders ist es natürlich bei künstlicher Zufuhr artfremden Eiweisses. Hier kann ich dem Körper eine so grosse Menge zuführen, dass die bei der Verdauung entstehenden Spaltprodukte giftig oder tödlich wirken können. Dabei äussert sich also die Immunkörperwirkung entschieden schädlich in Form der zum Tode führenden Überempfindlichkeit. Aber trotzdem ist das der Überempfindlichkeit zu Grunde liegende Prinzip an sich nützlich. Denn es bedeutet auch hier das Bestreben, das artfremde, schädliche Eiweiss zu entfernen. Die Entfernung geht aber nicht ohne Aufspaltung. Und die Zuführung so grosser Mengen aufspaltbaren Eiweisses und der darin ruhenden potentiellen Energie der giftigen Aufspaltungsprodukte liegt nicht oder nur kaum in den unter natürlichen — selbst in ungünstigstem Sinne veränderten — Verhältnissen vorkommenden Möglichkeiten.

Wir können also sagen: Die Überempfindlichkeit ist die Ausdrucksform eines an sich nützlichen Prinzipes.

Dieses nützliche Prinzip bedeutet das Bestreben des Körpers, sich eingedrungenen Eiweisses durch die Immunkörperwirkung durch Abbau zu entledigen.

Das Prinzip kann sich aber auch in ungünstigem Sinne äussern, nämlich dann, wenn eine grosse Menge von geformtem oder ungeformtem Eiweisse in den Organismus gelangt, oder wenn bei mässiger Dosis ein sehr labiler empfänglicher Apparat (Nervensystem) vorhanden ist.

Wir sehen also auch hier in der Erscheinung der Überempfindlichkeit sich dieselbe Doppelnatur dokumentieren, die wir an der Immunkörperwirkung schon gelegentlich der Endotoxinvergiftung kennen lernten.

Das scheinbare Paradoxon, dass ein an sich nützliches Prinzip gerade eine gegenteilige Wirkung ausüben kann, erklärt sich indessen mehr durch die Willkür menschlicher Eingriffe, durch die das Paradoxon erzeugt und sichtbar gemacht wird, als durch die Verhältnisse des Naturgeschehens, unter denen es zumeist ausbleibt. Wir beklagen uns über ein Paradoxon und denken nicht daran, dass wir zumeist selbst daran schuld sind. Wir selbst lösen es aus durch erhöhte künstliche Immunisierung und durch erhöhte Zufuhr potenticller Giftenergie. Wir verfolgen damit ganz gewiss einen richtigen Zweck, aber einstweilen auf ein-

seitige Weise. Wir werden erst dann dem Endziele näher kommen, wenn es uns gelingt, die Zwitternatur der Immunkörperwirkung zu beseitigen.

Wie wir sahen, tritt die Zwitterwirkung des Immunkörpes ein durch das Freiwerden von spezifischer endotoxischer Substanz und durch Entstehen unspezifischer Eiweissspaltprodukte. Durch jene entsteht die Endotoxinvergiftung, durch diese die Überempfindlichkeitsvergiftung. Gegen die Endotoxinvergiftung sind unsere Mittel gering. Sie versagen auch bisher gegen die Überempfindlichkeitsvergiftung. Können wir beide beseitigen, dann existiert auch nicht mehr das paradoxe Phänomen.

An Versuchen, die Überempfindlichkeitsvergiftung auszuschalten, hat es nicht gefehlt. Die bisher angegebenen Wege (Narkose, vorherige Einspritzung einer grossen Dosis des einzuspritzenden Stoffes) haben keine befriedigenden Resultate gezeitigt. Der nächste Versuch wird der sein, gegen die im Reagenzglase leicht zu erzeugenden Überempfindlichkeitsgifte Antistoffe zu erzeugen. Vielleicht führt er uns weiter.

VI.

Der Antikörper (Immunkörper) und seine diagnostische Verwendung.

Allgemeines.

Wenn artfremdes Eiweiss, seis ungeformt, seis geformt, in den Körper gelangt, so zeigt dieser das Bestreben, es zu eliminieren. Es bilden sich Reaktionsprodukte auf das hineingelangte Eiweiss. Diese Reaktionsprodukte sind spezifisch, d. h. sie richten sich nur gegen die Eiweissart, durch die sie hervorgerufen sind. Die Entdeckung der Spezifität der Reaktionsprodukte ist eine der förderlichsten Errungenschaften für die Erkenntnis biologischer Vorgänge.

Es bildet sich also im Körper gegen das artfremde Eiweiss ein Gegenstoff, den wir auch als Anti-Eiweisskörper bezeichnen können. Sein Zweck ist die Eliminierung des artfremden Eiweisses. Es gelingt ihm das wahrscheinlich durch eine Art von Verdauungsakt.

Es lag nahe, sich die Spezifität dieses Antieiweisskörpers nutzbar zu machen zur Bekämpfung von Krankheiten, die durch die Eiweisskörper erregt werden, gegen die ein bestimmter Antieiweisskörper gerichtet ist. Wie das bisher geschehen ist, haben wir im Vorhergehenden gesehen.

Man hat sich aber auch die Spezifität des Antieiweisskörpers noch anders nutzbar gemacht. Man sagte sich: Wenn wir in einem durch unbekannte Ursache erkrankten Organismus einen spezifischen Anti eiweisskörper nachweisen können, so können wir dadurch die Krankheitsursache erkennen. Die Krankheit ist hervorgerufen durch den Eiweisskörper, gegen den der betreffende Antieiweisskörper gerichtet ist. Weisen wir also in dem Blute einen Antikörper gegen Typhusbazilleneiweiss nach, so können wir sagen: Das betreffende Blut ist mit Typhusbazillen in Berührung gekommen. Der Antikörper ermöglicht uns also eine Diagnose.

Nachdem man sich von der Richtigkeit dieses Gedankenganges überzeugt hatte, musste es das Bestreben sein, den Antieiweisskörper in einwandsfreier Weise nachzuweisen. Bei derartigen Versuchen zeigte es sich nun, dass dieser Nachweis nicht nur auf eine, sondern auf die verschiedenste Art gelingen kann.

Diese verschiedene Möglichkeit des Nachweises hat darin ihren Grund, dass wir den Antikörper gegenüber verschiedenen Systemen prüfen. Je nach dem Systeme, das wir zur Prüfung benutzen, erhalten wir eine andere Wirkungsart des Antikörpers. Während also in der Tat die Wirkungsart des Antikörpers einheitlich ist, ist sie in der Erscheinung vielseitig, je nach dem Systeme, das man zu ihrer Prüfung benutzt.

Es lag nun zu sehr in der Anlage unseres menschlichen Erkenntnisvermögens begründet, von der Mannigfaltigkeit der Erscheinungen auszugehen und jede für sich gesondert zu betrachten. So kam man denn auch dazu, für jede dieser Erscheinungen einen besonderen Antikörper anzunehmen. Ja, man ging sogar soweit, selbst für die Nebenerscheinungen bei einem Erscheinungskomplexe noch gesonderte Antikörper zu fordern. Dadurch resultierte eine Unmenge von Namen, die dem Uneingeweihten das Studium der Phänomene fast unmöglich machten, und die dem Eingeweihten den Blick verwirrten, indem sie ihn unfähig machten zu dem Grössten, was der menschliche Geist leisten kann: „im Vielen das Eine zu erblicken".

Die ersten Forscher standen den Erscheinungen sozusagen staunend gegenüber. Sie waren zu neu, als dass sie in ihrer Einheitlichkeit sofort durchschaut werden konnten. Es wird diesen Ersten deshalb auch keiner daraus einen Vorwurf machen. Geradezu traurig aber ist es, wenn jetzt, wo die Einheitlichkeit aller der Vorgänge immer durchsichtiger geworden ist, manche Untersucher es sich angelegen sein lassen, durch spitzfindige Experimentchen den Einheitlichkeitsstandpunkt zu erschüttern, oder wenn sie in den von den ersten Bahnbrechern gegebenen tastenden Hypothesen wissenschaftliche „Tatsachen" erblicken. Das Trennen ist leicht. Das Einen ist unendlich schwer. Zu dem Einen gehört ein Geistesschwung, den man gemeiniglich Genie nennt, und der bisher immer nur bei Wenigen gewesen ist. Dass es so schwer ist, liegt ganz gewiss an der Mangelhaftigkeit unseres Erkenntnisvermögens, das eben von Erscheinungen ausgehen muss. Und so hindert uns gewiss oft die bunte Mannigfaltigkeit, einheitlich zu sehen (vergl. IV.). Aber mit vertiefteren Erkennt-

nissen wird auch das einmal dort erreicht werden, wo die Erscheinungen einstweilen noch zu bunt sind, um ein durchgehendes Gesetz in ihnen zu erblicken. Nur sollte man sich hüten, sich hinter die Erscheinungen zu verschanzen, um gegen das Gesetz zu kämpfen!

Wir gingen also von dem Satze aus, dass die Erscheinungsformen der Antikörperwirkung mannigfaltig sind. Einstweilen kennen wir sieben. Es steht nichts im Wege anzunehmen, dass wir noch mehr kennen lernen werden.

Man kann nun diesen Erscheinungsformen verschiedene Namen geben, je nach dem Effekte, der im einzelnen Falle durch sie sichtbar gemacht wird. Nur dass man sich bewusst bleibt, dass nicht jede Bezeichnung der Existenz eines eigenen Antikörpers entspricht.

Am besten macht man sich die Verhältnisse an einem konkreten Beispiele klar. Nehmen wir also an, wir hätten ein Tier mit Typhusbazillen behandelt, so können wir in seinem Blute den Typhusbazillenantikörper nachweisen, und zwar auf die verschiedenste Weise. Das Serum des Tieres wollen wir als Immunserum bezeichnen.

Wir wollen uns dabei erinnern, dass der Immunkörper im Organismus mit zwei Faktoren wirkt: einem hitzebeständigen, der spezifisch ist, und einem hitzeunbeständigen, der unspezifisch ist. Jenen nannten wir Ambozeptor, diesen Komplement.

Nun zeigt es sich, dass die beiden ersten der zu besprechenden Phänomene zu ihrem Zustandekommen kein Komplement nötig haben. Es lag also nahe, anzunehmen, dass sie allein durch die Ambozeptorwirkung zustande kommen. Allerdings liegen eine Menge von Beobachtungen vor, die gegen diese Auffassung sprechen, und die diese Phänomene auf einen andersartigen Immunkörper, als es der Ambozeptor ist, zurückführen. Einstweilen müssten wir also strenggenommen diese beiden Phänomene von den anderen trennen, wobei ich aber annehmen möchte, dass ihre Zusammengehörigkeit durch vertieftere Erkenntnisse einmal wird erkannt werden können.

1. Bringen wir das Immunserum mit einer Lösung von Typhusbazilleneiweiss im Reagenzglase zusammen, so kommt es zu einer Ausflockung. Diese Erscheinungsform nennen wir Präzipitation.

2. Bringen wir es ebenso mit einer Aufschwemmung lebender Bazillen zusammen, so kommt es ebenfalls zu einer Aus-

flockung und Zusammenballung dieser Bazillen. Wir sprechen dann von Agglutination.

Diese beiden Erscheinungsformen kommen zustande durch eine einheitliche Wirkung. Der Immunkörper wirkt ohne Komplement. Die nächsten Erscheinungsformen sind auf die Wirkungsweise von Ambozeptor und Komplement zurückzuführen.

3. Bringe ich das Immunserum mit lebenden Bazillen und Komplement zusammen, so kommt es zu einer Abtötung oder Auflösung der Bazillen. Wir sprechen dann von Bakteriozidie (oder Bakteriolyse). Diese Phänomene können sowohl im Tierkörper, wie im Reagenzglase demonstriert werden.

4. Bringe ich Immunserum mit Bazillen zusammen, und untersuche dann, welche Wirkung diese Mischung bei Gegenwart von Leukozyten entfaltet, so komme ich zu dem Phänomene der Phagozytose. Wir sprechen dann von einer Opsonierung.

5. Bringe ich Immunserum und Bazillen zusammen und lasse sie einwirken auf ein anderes komplementhaltiges Immunkörpersystem, so erfahre ich, dass die Mischung Immunkörper + Bazillen fähig ist, Komplement an sich zu ziehen, zu binden. Wir sprechen dann von Komplementbindung.

6. Übertrage ich das Immunserum auf ein normales Tier und spritze diesem dann Typhusbazillen ein, oder prüfe ich in derselben Weise ein immunisiertes Tier, so sehe ich, dass das mit dem Immunkörper behandelte Tier auf die Bazilleneinspritzung anders reagiert, als ein unbehandeltes Tier. Wir sprechen dann von Überempfindlichkeit. Wir bedienen uns hierbei also des Tierkörpers und beobachten dessen veränderte Reaktivität.

7. Endlich kann ich noch nachweisen, dass die Mischung Immunserum + Bazillen ein anderes chemisch-physikalisches Verhalten zeigt, als eine Mischung von Normalserum + Bazillen. Dies dokumentiert sich in einer Veränderung der Oberflächenspannung und wird gemessen an der Tropfenzahl. Wir sprechen dann von Meiostagminreaktion.

Diese einzelnen Erscheinungsformen und ihre Verwendung wollen wir im Folgenden betrachten. Es seien aber vorher noch einige allgemeine Bemerkungen vorausgeschickt. Wir wollen uns dabei wieder an das eben gewählte Beispiel halten.

Es hat sich nämlich gezeigt, dass alle die Reaktionen nicht nur mit Immunserum, sondern auch mit normalem Serum gehen. Es besteht indessen kein qualitativer, sondern ein grosser

quantitativer Unterschied zwischen beiden Arten von Serumwirkung. Denn die Wirkung des Normalserums tritt nur ein, wenn man Vollserum oder nur sehr schwache Verdünnungen benutzt (1:10). In höheren Verdünnungen bleibt sie aus. Sie richtet sich gegen alle möglichen Erreger, ist also unspezifisch.

Die Wirkung des Immunserums dagegen ist auch noch in sehr starken Verdünnungen nachweisbar (1:2000). Und zwar richtet sie sich dann nur gegen den bestimmten Bazillus, in unserem Falle also gegen den Typhusbazillus. Mit anderen Worten: Das Immunserum wirkt spezifisch, und die Spezifität ist nur nachweisbar, wenn man quantitativ, das heisst mit Verdünnungen arbeitet. —

Wir haben demnach zwischen unspezifischen und spezifischen Stoffen zu unterscheiden. Nun gibt es aber noch einen Unterschied in den spezifischen Stoffen selbst. Es handelt sich dabei um den Ausdruck eines biologischen Gesetzes, das für alle Antieiweissstoffe gilt und bei der Erzeugung spezifischer Stoffe erkennbar wird. Es ist das die Verwandtschaftsreaktion, die man auch als Gruppenreaktion bezeichnet.

Wenn ich beispielsweise durch Vorbehandeln mit Typhusbazillen ein hochwertiges Typhusimmunserum erzeugt habe, so kann ich finden, dass dadurch Typhusbazillen in sehr starker Serumverdünnung agglutiniert werden (etwa 1:1500). Paratyphusbazillen werden auch agglutiniert, aber nicht mehr in so starken Verdünnungen (etwa 1:300). Colibazillen werden erst durch noch geringere Verdünnungen (etwa 1:40) beeinflusst, während Streptokokken nur durch die unspezifischen, normaler Weise vorhandenen Stoffe agglutiniert werden.

Die Verwandtschaftsagglutinine sind also auch spezifische Stoffe. Sie werden erzeugt durch einen Leibessubstanzbestandteil, den der Typhusbazillus mit seinen Verwandten gemeinsam hat. Ähnliche gemeinsame Substanzen kann man beispielsweise auch beim Tuberkelbazillus und seinen saprophytischen Verwandten nachweisen.

Wir haben bisher von einem Antieiweisskörper gesprochen, von der Voraussetzung ausgehend, dass es das **Eiweiss** ist, das den Antikörper erzeugt. Dabei ist es gleichgültig, ob das Eiweiss geformt oder ungeformt ist. Der gegen Typhusbazillen

gerichtete Antikörper entsteht durch das Typhusbazillen e i w e i s s und richtet sich in seiner Wirkung auch lediglich gegen dieses. Durch die Verdauung des Bazilleneiweisses kommt es dann sekundär zu einer Abtötung und Eliminierung des gefährlichen Erregers. Wir hätten es also mit einem g r o s s e n G r u n d g e s e t z e zu tun. Die Bakterieneliminierung (Endotoxinbakterien) ist nur ein Spezialfall der Eiweisseliminierung. Das findet auch darin seinen Ausdruck, dass nicht nur durch Einverleibung von B a z i l l e n (z. B. Typhusbazillen) Antikörper gegen diese ausgelöst werden, sondern ebensogut werden, wie wir sahen, allein durch den aus Typhusbazillen isolierten E i w e i s s k ö r p e r spezifische, auch gegen die Typhus b a z i l l e n wirkende Antikörper gebildet.

Diese Tatsache der Eiweissantikörperbildung ist nun offenbar zu sehr verallgemeinert worden, und ihr Geltungsbereich für die Bildung biologischer Reaktionsprodukte ist als ein zu absolutes stabiliert worden. So hat es denn in jüngerer Zeit nicht an Versuchsergebnissen gefehlt, die die reaktiven Eigenschaften des Eiweisses nur als eine T e i l erscheinung des biologischen Reaktionsphänomens darstellen wollten.

Vor allem wurde die Aufmerksamkeit auf die **Lipoide** gelenkt. B a n g und F o r s s m a n n konnten zeigen, dass die Bildung spezifischer, rote Blutkörperchen lösender Antikörper — hämolytischer Ambozeptoren — nicht nur durch Blutkörperchen als solche, sondern durch einen bestimmten, in ihnen enthaltenen Körper hervorgerufen wird. Und dieser Körper ist k e i n Eiweiss, sondern ein L i p o i d körper. Dieser aus den Blutkörperchen extrahierte L i p o i d s t o f f erzeugt ebensogut Hämolysine wie die Blutkörperchen selbst. Und diese Hämolysine sind ebenso s p e z i f i s c h wie die durch Blutkörperchenein spritzung gewonnenen.

Die Lipoide sind nun aber kompliziert gebaute Körper, deren chemische Analysierung auf grosse Schwierigkeiten stösst. Umso klarere Verhältnisse müssen also geschaffen werden, wenn es gelingt, an **r e i n e n N e u t r a l f e t t e n,** die chemisch wohl definierbar sind, reaktive Eigenschaften nachzuweisen.

Der Erste, dem das gelang, war i c h. Ich zeigte, dass Leprakranke, die lange mit Nastin behandelt sind, komplementbindende Antikörper gegen Nastin in ihrem Serum besitzen können. Nastin ist ein bazilläres Neutralfett. Diese Tatsache wurde dann von K l e i n s c h m i d t bestätigt. Und er eruierte weiter, dass auch das Chaulmoograöl, ein Pflanzenfett, bei Leprakranken

komplementbildende Antikörper erzeugen kann. Diese Antikörper sind ja wieder identisch mit dem Ambozeptor.

Die Lipoid- und Fettantikörper sind offenbar auch für die menschliche Pathologie wichtig bei allen Krankheiten, die durch fettführende Bazillen hervorgerufen werden. (Tuberkulose, Lepra, Morbus Hodgkin, Leucaemia lymphatica.)

Allerdings ist die Fett antikörperbildung verschieden von der Eiweissantikörperbildung. Während die Eiweissantikörperbildung in normalen Organismen zu erzeugen ist, so tritt die Fettantikörperbildung nicht auf in normalen, sondern nur in durchseuchten Organismen d. h. in solchen, die unter der Wirkung eines fettführenden Erregers stehen. Sie ist sehr schwer zu erzielen.

Aber auch nicht jeder Eiweissantikörper ist leicht zu erzeugen. Leicht ist nur die Erzeugung von Antikörpern gegen genuines Eiweiss. Je hochmolekulärer das Eiweiss, umso leichter die Antikörperbildung. Gegen Albumosen und Peptone ist es oft recht schwierig, in normalen Organismen einen Antikörper zu erzeugen.

Zum Schlusse sei noch erwähnt, dass man die Antikörper nicht nur therapeutisch und diagnostisch, sondern auch prognostisch zu verwerten versuchte. Und zwar mit negativem Erfolge.

Es liegt dies hauptsächlich an den Gründen, die wir in Teil IV. genauer besprochen haben. Bei den Endotoxinbakterien ist das Vorhandensein antibakterieller Immunkörper immer nur der eine Teil der Abwehrmassregeln. Der Vorgang der Infektion und der Abwehr ist zu kompliziert, als dass er nach dem Vorhandensein einer Art dieser Abwehrmassregeln beurteilt werden könnte. Sahen wir doch beispielsweise, dass Typhusrezidive gerade dann vorkommen können, wenn der Gehalt an Immunkörpern im Blute der Patienten sehr hoch ist.

I. Präzipitation.

1. Wesen und Bedeutung.

Unter Präzipitation verstehen wir einen Ausflockungsvorgang, der dann eintritt, wenn man eine bestimmte Eiweissart mit einem durch sie erzeugten Immunserum im Reagenzglase zusammenbringt.

Dieser Vorgang ist spezifisch in dem schematisierenden Sinne, dass ein bestimmtes Eiweiss, z. B. Typhusbazilleneiweiss, nur mit dem Serum eines solchen Tieres eine Ausflockung gibt, das mit Typhusbazilleneiweiss vorbehandelt ist.

Diese Spezifität tritt jedoch, wie wir sahen, nur bei quantitativem Arbeiten ein, d. h. man muss das zu prüfende Eiweiss in abgestuften Verdünnungen prüfen. So gibt beispielsweise ein Serum, das gegen Typhusbazilleneiweiss eingestellt ist, auch eine Ausflockung, wenn man es prüft gegen Colibazilleneiweiss, das nur 1:50 verdünnt ist. Verdünnt man dagegen das Eiweiss stärker, etwa 1:1000, so gibt das Serum nur noch mit Typhus-, nicht mehr mit Colibazilleneiweiss eine Ausflockungsreaktion. Die Reaktion wird also dann spezifisch, wenn man mit grossen Verdünnungen des zu untersuchenden Eiweisses arbeitet. Es kann sogar der Fall eintreten, dass die Reaktion überhaupt ausbleibt, wenn man zu starke Konzentrationen des zu prüfenden Eiweisses nimmt. Man könnte also auch sagen: Die Reaktion tritt ein bei einem Optimum, was den ganzen Vorgang wieder in Verbindung bringen lässt mit Gesetzen der physikalischen Chemie (Kolloidgesetze).

Es ist ebenfalls wichtig zu wissen und steht mit dem zuletzt Gesagten in nahem Zusammenhange, dass eine Ausflockung, die beispielsweise durch Typhusbazilleneiweiss + Immunserum entstanden ist, sich wieder lösen kann, wenn ich hinterher reichlich Typhusbazilleneiweiss hinzufüge.

Man kann präzipitierende Stoffe mit pflanzlichem, wie mit tierischem Eiweisse erzeugen. Das Präzipitationsphänomen bedeutet als solches einen ganz ausserordentlichen Fortschritt in der Erforschung biologischer Vorgänge.

Mit seiner Hilfe haben wir gelernt, das Eiweiss verschiedener Tierarten auseinanderzuhalten. D. h. wenn man beispielsweise ein Kaninchen vorbehandelt mit Pferdeserum, so bildet es in seinem Körper Immunstoffe, die nur mit Pferdeeiweiss, aber nicht mit Affeneiweiss eine Ausflockung (Präzipitation) bilden.

Was auf chemischem Wege nicht gelingt, nämlich die Differenzierung verschiedenen Eiweisses, je nach der Art des Tieres, das gelingt hier in vollkommen sicherer Weise mit Hilfe einer biologischen Methode. Das will in der Tat etwas heissen. —

Es liegt auf der Hand, dass wir diesen Vorgang besonders zu diagnostischen Zwecken benutzen werden.

Zur Feststellung von bakteriellen Erkrankungen hat er indessen nur für den Typhus klinische Bedeutung erlangt. Im

allgemeinen besitzen wir in der Agglutination eine brauchbarere Methode. Theoretisch ist es dagegen nicht uninteressant, zu wissen, dass man zur Erzielung einer Bakterieneiweisspräzipitation nur nötig hat, das Serum des Kranken zu mischen mit dem Filtrate einer Bouillonkultur des betreffenden Erregers. Man kann sich auch das Bakterieneiweiss durch Auflösung oder Auslaugung der Bakterien herstellen. (Extrahieren mit Wasser, Kochsalzlösung, Dimethylamin.)

Sehr gute Dienste bietet die Reaktion bei der eigentlichen Forscherarbeit. Beschäftigt man sich mit der für Immunisierungszwecke so sehr wichtigen Auflösung von Bakterien, so muss es darauf ankommen festzustellen, ob das angewandte Mittel die Bakterien nicht nur restlos aufgelöst hat, sondern auch nicht die genuinen, immunisierenden Eigenschaften des gelösten Bakterieneiweisses verändert hat. Zu dem Zwecke prüft man die hergestellte Bakterienlösung gegen ein Immunserum, das durch Einspritzung von Bakterien gewonnen wurde.

Die eigentliche Bedeutung der Reaktion liegt aber in der Differenzierung von tierischem Eiweisse.

Praktisch wichtig ist diese in dreierlei Hinsicht.

1. als forensischer Blutnachweis;
2. als Nachweis von Nahrungsmittelverfälschungen;
3. als Mittel zur Aufklärung mancher Verdauungsvorgänge.

ad. 1. Die Einsicht, dass mit einem Immunserum das Eiweiss einer Tierart eine spezifische Präzipitationsreaktion gibt, hat bald nach Feststellung des Präzipitationsphänomens zu Versuchen geführt, die Reaktion für den forensischen Blutnachweis nutzbar zu machen. Das ist von Uhlenhuth und fast gleichzeitig unabhängig von ihm von Wassermann und Schütz mit Erfolg geschehen.

Handelt es sich beispielsweise darum, das Blut eines Blutfleckens als Menschenblut zu identifizieren, so ist das mit chemischen oder mikroskopischen Methoden unmöglich. Durch die serologische Methode kann man aber ein sicheres Resultat erzielen. Man macht sich — um das kurz zu skizzieren — ein Extrakt aus dem Blutflecken und mischt dieses teils mit einem Serum, das durch Vorbehandeln mit Menscheneiweiss, teils mit solchen, die durch Vorbehandeln mit tierischem Eiweisse gewonnen wurden. Tritt dann beim Zusammenbringen des Extraktes mit dem gegen Menscheneiweiss gerichteten Serum eine Ausflockung ein, und

bleibt sie aus beim Zusammenbringen mit dem gegen verschiedene Tiereiweisse gerichteten Seris, so können wir mit Sicherheit sagen, dass es sich bei dem vorliegenden Blutflecken um ein vom Menschen stammendes Eiweiss handelt.

ad. 2. Dasselbe Prinzip verfolgt man, wenn man Nahrungsmittel auf Verfälschungen untersucht. Will man beispielsweise sehen, ob in einem Nahrungsmittel Pferdefleisch verwendet ist, so mischt man den Nahrungsmittelextrakt mit einem gegen Pferdeeiweiss eingestellten Immunserum. Tritt dann, unter Berücksichtigung der richtigen Kontrolle, eine Ausflockung ein, so ist der Pferdefleischnachweis mit Sicherheit gelungen.

ad. 3. Eine nicht geringe Bedeutung kommt der Reaktion für die Erkennung der physiologischen Verdauungsvorgänge zu. Wenn man einem Individuum artfremdes Eiweiss auf einem anderen Wege, als auf dem des Verdauungstraktes einverleibt (subkutan oder intravenös), so bildet es präzipitierende Stoffe gegenüber diesem Eiweisse. Dagegen bleibt die Bildung solcher Stoffe aus, wenn das Eiweiss verfüttert wird. Wir müssen also annehmen, dass das artfremde Eiweiss durch die Verdauungsfermente des Magen-Darmkanals seiner Arteigenheit soweit beraubt wird, soweit abgebaut wird, dass der in den Säftestrom gelangende Eiweissrest für den Körper nichts Artfremdes mehr darstellt, folglich auch nicht mehr die Bildung präzipitierender Stoffe auslöst.

Während der Körper sonst das Bestreben zeigt, artfremdes Eiweiss aus seinem Organismus zu entfernen (durch parenterale Verdauung), und nicht für den Stoffwechsel auszunützen, so ist dies Bestreben hinfällig gegenüber dem durch die Darmfermente seiner Arteigenheit beraubten Eiweissreste. Dieser nicht mehr artfremde Eiweissrest wird dann benutzt als Kern, um den im Körper die Synthese des eigenen genuinen Eiweisses vor sich geht.

Die Arteigenheit ist also gebunden an die hochmolekulären Eiweissstoffe. Und, um das noch einmal zu sagen: Wenn diese als solche in einen artfremden Körper gelangen, kann er damit nichts anfangen. Erst ein seiner Arteigenheit beraubtes Eiweiss ist für ihn verwertbar. Normalerweise kommt es nun bei enteraler Eiweissaufnahme auch nicht zu einem Übergange unabgebauten Eiweisses in den Organismus.

Von diesen Kenntnissen ausgehend, ist man nun auch an manche Fragen der S ä u g l i n g s e r n ä h r u n g herangegangen. Es ist eine empirisch festgestellte Tatsache, dass die Sterblichkeitsziffer unter den mit Kuhmilch aufgezogenen Kindern grösser

ist, als unter den an der Mutterbrust ernährten. Mit der Präzipitinreaktion konnten nun aber nur in seltenen Fällen in dem Blute atrophischer, kuhmilchernährter Säuglinge spezifische Substanzen gegen Kuhmilcheiweiss nachgewiesen werden, welcher Nachweis für einen Übergang unveränderten Kuhmilcheiweisses in den kindlichen Kreislauf gesprochen hätte. Man erklärte sich deshalb die Überlegenheit der Muttermilch dadurch, dass durch Verabreichung der Muttermilch an die Intestinalfunktionen nur geringe Ansprüche gestellt würden, da es sich um artgleiches Eiweiss handelt. Durch Verabreichung artfremder Milch werden dagegen viel grössere Anforderungen gestellt, da diese erst abgebaut werden muss und dann aus dem Eiweissrest erst wieder genuines Eiweiss aufgebaut werden muss. Das erfordere eine Mehrleistung von Arbeit, der nicht jeder kindliche Organismus gewachsen sei.

Ganz gewiss ist diese Ansicht nicht von der Hand zu weisen. Aber sie erklärt wohl längst nicht allein die Überlegenheit der Muttermilch. Diese ist auf einen unendlich feinen Mechanismus zurückzuführen, der für uns noch grösstenteils Geheimnis ist. Gerade die schönen Feststellungen Römers (s. Teil III.) machen das Geheimnisvolle eigentlich noch grösser, anstatt es zu erklären. Aber durch solche Feststellungen sind wir erst auf vorher nicht gekannte Geheimnisse hingewiesen worden, die uns vor einer allzueinfachen Auffassung der Frage warnen müssen.

Nun noch Einiges, was theoretisch-biologisch wichtig ist. Ich kann dabei gleich an das eben Gesagte anknüpfen. Wir haben in der Funktion der Brustdrüse einen unendlich feinen Mechanismus vor uns, durch dessen Funktion das Sekret der Drüse, die Milch, einen erstaunlichen Grad von Zweckmässigkeit erreicht. Das geht aus Versuchen hervor, die Römer und ich gemacht haben an Tieren und Frauen, die mit artfremdem antitoxin haltigem Serum im Puerperium eingespritzt wurden. Wir konnten dann zeigen, dass das Antitoxin in die Milch überging, dass aber mit der Präzipitinreaktion in der Milch kein artfremdes Serum nachzuweisen war. Das vorher an fremdes Eiweiss geknüpfte Antitoxin ist jetzt an das art eigene mütterliche Eiweiss gebunden. Die Milchdrüse hatte also eine Trennung des Antitoxins von dem Eiweisse vollbracht, eine Leistung, die bisher auf künstlichem Wege nicht erreicht werden konnte, trotzdem sie begreiflicherweise immer wieder erstrebt worden ist. Bei jedem Abbau von Eiweiss geht eben auch das Antitoxin

zugrunde. Auch kein anderes Organ des Körpers vermag diese Trennung der antitoxischen Funktion von dem artfremden Eiweisse zu bewerkstelligen. Durch die Milchdrüse wird sozusagen die antitoxische Funktion von dem artfremden Eiweisse auf das arteigene Eiweiss hinüber geleitet. Dadurch kann das Antitoxin leichter resorbiert werden und so dem Kinde zugute kommen. —

Interessant ist ferner die durch die Reaktion ermöglichte Aufdeckung von Blutsverwandtschaft unter verschiedenen Tierarten. So konnte gezeigt werden, dass das Serum eines mit Menschen eiweiss vorbehandelten Kaninchens nicht nur Menschen- sondern auch Affen eiweiss präzipitiert. Ebenso wurden ähnliche Beziehungen zwischen Pferd und Esel, Hund und Fuchs aufgedeckt. (Verwandtschaftsreaktion.)

Erwähnt werden sollen endlich noch die Untersuchungen von Obermeier und Pick. Sie stellten fest, dass durch die Vorbehandlung mit genuinem Eiweisse keine präzipitierenden Stoffe gegen verändertes Eiweiss (beispielsweise durch Hitze) gebildet werden, dass aber umgekehrt durch erhitztes Eiweiss sowohl Stoffe gegen dieses, als auch gegen genuines Eiweiss erzeugt werden können.

Sicherlich wird diese Reaktion uns noch manchen Einblick in das biologische Geschehen erlauben.

Fragen wir zum Schlusse nach dem Zwecke der Präzipitation, so werden wir nicht fehlgehen, wenn wir ihn ebenfalls als einen Ausdruck der Abwehr auffassen und ihn in Analogie setzen mit der parenteralen Eiweissverdauung, von der er wohl nur eine Nebenerscheinung oder eine Vorstufe darstellt.

2. Technik.

1. Gewinnung des präzipitierenden Serums.

Am besten eignen sich zur Behandlung Kaninchen. Das Eiweiss wird in Form von Blutserum eingespritzt. Man kann aber auch Fleischpresssäfte nehmen. Am geeignetsten ist die intravenöse Injektion. Man spritzt 1—2 ccm Serum ein. Die Einspritzung wird nach je 6 Tagen wiederholt. Nach 3—4maliger Injektion ist meist eine genügende Menge von Reaktionsstoffen gebildet. Man kann das Eiweiss auch intraperitoneal oder subkutan geben, gebraucht dann aber grössere Mengen.

Bei den wiederholten Injektionen kann durch Überempfindlichkeit des Tieres der Tod erfolgen.

Die Bildung eines präzipitierenden Serums ist bei den Tieren individuell verschieden.

Hat man also beispielsweise ein Kaninchen 3mal mit je 1 ccm Menschenserum intravenös injiziert, so nimmt man ihm aus der Ohrvene Blut ab und prüft es auf seine Fähigkeit, Menscheneiweiss zu präzipitieren. Es kommt darauf an, möglichst hochwertige Sera zu bekommen. Man bezeichnet ein solches Serum am besten als Antiserum (also in diesem Falle Anti-Menschenserum).

2. Austitrierung des Antiserums.

Diese kann auf verschiedene Weise erfolgen. Am besten geht man von einer bestimmten Dosis des Antiserums aus und mischt diese mit verschiedenen Verdünnungen des zu untersuchenden Eiweisses. In unserem Falle werde ich also je 0,1 ccm des mit Menschenserum vorbehandelten Kaninchenserums prüfen gegen verschiedene Verdünnungen von Menschenserum, von denen je 1 ccm genommen wird.

Kaninchenserum (von mit Menscheneiweiss vorbehandeltem Tiere)	Menschenserum 1 ccm	Ausfall der Reaktion nach $^1/_2$ Stunde bei 37°
0,1 ccm	1:10	starke Ausflockung
0,1 ccm	1:100	,,
0,1 ccm	1:1000	,,
0,1 ccm	1:5000	,,
0,1 ccm	1:10000	Trübung
0,1 ccm	1:20000	Opaleszenz
0,1 ccm	1:50000	klar (= keine Reaktion)

Eine Hauptbedingung ist die unbedingte Klarheit der beiden Reagentien, da wir die Reaktion schon bei eintretender Opaleszenz als positiv bezeichnen müssen. Die Verdünnungen müssen mit physiologischer Kochsalzlösung vorgenommen werden. Ferner müssen verschiedene Kontrollen beobachtet werden. So darf das Antiserum natürlich nicht mit 1 ccm Kochsalzlösung allein eine Trübung geben. Es muss fernerhin festgestellt werden, bis zu welchen Verdünnungen das Serum auch mit anderen Eiweissarten reagiert.

3. Der forensische Blutnachweis.

Hierfür hat Uhlenhuth einige Forderungen aufgestellt, die zu beobachten wichtig sind. 0,1 ccm Antiserum soll mit Menschenserum in der Verdünnung von 1 : 1000 in 1—2 Minuten eine Trübung geben. Mit anderem als menschlichem Serum darf nach 20 Minuten in der Verdünnung 1 : 200 keine Trübung eintreten. Der zu untersuchende Blutfleck wird mit physiologischer Kochsalzlösung extrahiert. Die Lösung wird dann durch Filtration absolut klar gemacht. Sie soll etwa einer Serumverdünnung von 1 : 1000 entsprechen, was man durch die Kochprobe kontrolliert. Eine Serumverdünnung gibt dabei eine schwache Trübung. Man verdünnt also die aus dem Blutflecke hergestellte Lösung solange, bis bei der Kochprobe eine ähnliche schwache Trübung erreicht ist. 1 ccm dieser Verdünnung darf mit 0,1 ccm normalen Kaninchenserums keinerlei Präzipitation geben.

Dann wird der Hauptversuch angesetzt, zu dem zwei Röhrchen erforderlich sind.

	Antimenschen-serum von Kaninchen	Blutextrakt	Kochsalz-lösung	Resultat	
				nach 5 Minuten	nach 20 Minuten bei Zimmer-temperatur
1.	0,1	1 ccm (ca. 1: 1000)	—	Trübung	Ausflockung
2.	0,1	—	1 ccm	klar	klar

Nach diesem Ausfalle können wir also die Diagnose auf Menscheneiweiss stellen. Ob es sich dabei speziell um Blut handelt, kann daraus nicht ersehen werden. Dazu bedient man sich chemischer Methoden, die aber ohne die serologische Methode wertlos sind. Durch die chemische Methode wird festgestellt, dass es sich überhaupt um Blut handelt; durch die serologische, dass dieses Blut vom Menschen stammt.

4. Die Prüfung auf Nahrungsmittelverfälschung

geschieht nach ähnlichen Prinzipien. Man nimmt dazu am besten Sera, die durch Einspritzung von erhitztem Eiweisse gewonnen sind, da diese, wie erwähnt, sowohl mit erhitztem wie mit nicht erhitztem Eiweisse reagieren.

5. Die Prüfung auf andere Eiweisssubstanzen geschieht ceteris paribus ebenso. Will man also beispielsweise wissen, ob ein Säugling unverdautes Kuhmilcheiweiss in seinen Organismus aufgenommen hat, so mischt man je 0,1 ccm des kindlichen Serums mit verschiedenen Verdünnungen von klarer Kuhmilchmolke. Eine eintretende Präzipitation zeugt für Übergang unabgebauten Kuheiweisses, durch das im kindlichen Organismus die Bildung spezifisch präzipitierender Stoffe ausgelöst wurde.

6. Das Fickersche Reagenz bei Typhus.

Das „Fickersche Diagnostikum" (Merk, Darmstadt) besteht aus Typhusbazilleneiweiss, das aus abgetöteten Bazillen ausgelaugt ist. Man kann die Reaktion in verschiedener Weise anstellen. Man mischt beispielsweise je 0,9 ccm des Extraktes mit 0,1 ccm einer Serumverdünnung 1 : 5 und mit 0,1 ccm einer solchen von 1 : 10. Das erste entspricht dann einem Gehalte des Serums an präzipitierenden Stoffen von 1 : 50, das zweite von 1 : 100. Eine Kontrolle wird mit Normalserum angesetzt. Die Röhrchen kommen 2 Stunden in den Brutschrank. Im allgemeinen ist der positive Ausfall der Reaktion bei der Verdünnung des Krankenserums 1 : 100 für Typhus beweisend.

II. Agglutination.

1. Wesen und Bedeutung.

Dasselbe Phänomen, das gegenüber gelöstem Eiweisse als Präzipitation bezeichnet wird, nennt man gegenüber geformtem Eiweisse Agglutination.

Ebenso wie die Präzipitation sowohl gegenüber pflanzlichem wie tierischem Eiweisse in Kraft tritt, so auch die Agglutination. Auch sie gibt sich sowohl gegen tierische wie pflanzliche Zellen kund. Ebenso wie bei der Präzipitation kommt es auch hier zu einer Ausflockung. Durch ein spezifisches Serum tritt in einer gleichmässigen Bakterienaufschwemmung eine Ausklumpung der Zellen ein. Die zusammengeklumpten (agglutinierten) Zellleiber sinken zu Boden.

Die Agglutination gegenüber tierischen Zellen hat keine praktische Bedeutung. So gibt es beispielsweise Sera, die die roten Blutkörperchen einer bestimmten Tierart zusammenzuklumpen vermögen. Mir sind auch manchmal menschliche Sera

begegnet, die Menschenblutkörperchen im Reagenzglase agglutinierten. Eine klinische Bedeutung vermochte ich für dies Phänomen nicht festzustellen.

Dagegen ist die Agglutination von Bakterien ein sehr wichtiges klinisch-diagnostisches Hilfsmittel. —

Ebenso wie die präzipitierenden Stoffe auftreten, wenn artfremdes Eiweiss in den Körper gelangt, so werden agglutinierende Stoffe, die ja mit den präzipitierenden identisch sind, dann gebildet, wenn geformtes artfremdes Eiweiss, also speziell Bakterien, in den Körper eindringt. Unter natürlichen Verhältnissen werden wir also bei allen bakteriellen Infektionskrankheiten auf sie fahnden können. Auf künstlichem Wege werden wir sie durch Einspritzung von Bakterien erzeugen. Und zwar lässt sich eine Bildung von agglutinierenden Stoffen auch durch Einverleibung toter Erreger hervorrufen.

Das Vorhandensein von agglutinierenden Stoffen spricht nicht dafür, dass der Kranke im Augenblicke der Prüfung unter dem Einflusse einer Infektion steht. Die Stoffe können auch noch lange nach dem Abklingen der Infektion im Körper vorhanden sein. Die Reaktion als solche zeigt also im Grunde genommen nur an, dass der Körper irgendwie einmal mit dem betreffenden Erreger in Berührung gekommen ist.

Zum Nachweise der spezifischen Stoffe muss man wiederum mit starken Serumverdünnungen arbeiten, ebenso wie bei der Präzipitation. Während beispielsweise ein Normalserum nur bis zur Verdünnung 1 : 10 Choleravibrionen agglutiniert, so werden diese durch ein Immunserum noch in einer Verdünnung 1 : 2000 agglutiniert. Wirkt ein Serum noch in einer starken Verdünnung, so handelt es sich um spezifische Stoffe. Oder: in starken Verdünnungen wirkt das Serum nur gegen den Erreger, durch den die Bildung spezifischer Stoffe hervorgerufen wurde.

Ausser diesem Unterschiede zwischen spezifischen und unspezifischen Stoffen ist noch der andere zu berücksichtigen, den wir schon im allgemeinen Teile und bei der Präzipitation kennen lernten. Es handelt sich dabei um die Verwandtschaftsreaktion, die man auch als Gruppenreaktion bezeichnet. In unserem Spezialfalle wird man also von einer Verwandtschaftsagglutination oder Gruppenagglutination sprechen.

Wir sahen schon, dass ein Typhusimmunserum beispielsweise agglutiniert: Typhusbazillen bei 1:1500, Paratyphusbazillen bei 1:300, Colibazillen bei 1:40, Streptokokken nur wie ein Normal-

serum. Will man also in unserem Beispiele das Serum zur Stellung einer Typhusdiagnose benutzen, so muss man es in einer Verdünnung über 1:300 anwenden. Man kann sich aber auch noch anders helfen, indem man nämlich die Verwandtschaftsstoffe aus dem Serum entfernt. Das ist besonders dann nötig, wenn, wie das unter Umständen vorkommen kann, in einem Typhusimmunserum gleichviel agglutinierende Stoffe für Typhus- wie für Paratyphusbazillen vorhanden sind. Es geschieht das durch den **Castellanischen Versuch.**

Dieser beruht auf der Feststellung, dass die Bazillenart, durch die das spezifische Serum hervorgerufen ist, in unserem Falle also Typhusbazillen, beim Zusammenbringen mit dem Immunserum alle agglutinierenden Stoffe absorbiert, also auch die gegen Paratyphus gerichteten. Bringt man dagegen das Serum mit Paratyphusbazillen zusammen, so werden nur die gegen diese gerichteten Stoffe absorbiert.

Der Versuch wird in der Weise hergestellt, dass man eine Serumprobe mit Typhusbazillen, eine andere mit Paratyphusbazillen beschickt. Die Mischung lässt man 2—4 Stunden bei 37°. Dann zentrifugiert man die Bakterien ab und setzt zu dem Serum von neuem Bakterien zu. Dann findet man in unserem Falle, dass in der ersten Reihe alle agglutinierenden Stoffe an die Typhusbazillen gebunden sind. Das Serum ist sowohl gegen Typhus- wie Paratyphusbazillen unwirksam. Anders bei der zweiten Reihe. Hier sind durch die Paratyphusbazillen nur die Verwandtschaftsagglutinine absorbiert. Das Serum ist also unwirksam gegen Paratyphusbazillen, dagegen wirksam gegen Typhusbazillen.

Diesen Versuch kann man ceteris paribus bei allen Anti-Eiweissreaktionen anstellen. Also auch bei der Präzipitation und Bakteriolyse. In unserem Falle kann man zweierlei damit erreichen. Erstens kann man die störenden Verwandtschaftsagglutinine dadurch aus einem Serum entfernen, dessen Entstehung man kennt. Und zweitens kann man dadurch aus einem Serum, dessen Entstehung man nicht kennt, die Diagnose stellen, welcher Erreger die agglutinierenden Stoffe hervorgebracht hat. Im zweiten Falle schützt man sich vor der fälschlichen Annahme einer Mischinfektion. — —

Die Bedeutung der Reaktion liegt rein auf diagnostischem Gebiete. Und hier kommen vor allem zwei Anwendungsarten in Betracht.

1. Man benutzt einen bekannten Bakterienstamm und prüft dagegen das Serum eines Kranken. Agglutiniert das

Serum den Bakterienstamm in starken Verdünnungen, so ist die Krankheit durch das betreffende Bakterium hervorgerufen. (Ausnahmen siehe unten.)

2. Oder man benutzt ein bekanntes Immunserum und verwendet dieses zur Identifizierung einer fraglichen Bakterienart, die man aus dem Körper gezüchtet hat.

Beide Arten von Feststellungen können ausserordentlich wichtig sein.

ad. 1. Der Nachweis agglutinierender Stoffe in einem Patientenserum hat besonders für die Typhusdiagnose Bedeutung gewonnen. Die Reaktion ist allgemein als Widalsche Reaktion bekannt, was aber eine irrtümliche Bezeichnung ist. Ihr Entdecker ist Gruber. Man kann sie also höchstens als Gruber-Widalsche Reaktion bezeichnen.

Die agglutinierenden Stoffe treten im Typhuskrankenserum meist erst 7—8 Tage nach der Infektion auf. Sie verschwinden aber nicht sofort nach dem Überstehen der Krankheit, sondern können sich noch Monate lang im Blute halten. Man kann also allein aus dem Ausfalle der serologischen Probe niemals auf einen bestehenden Typhus schliessen. Es muss hier die klinische Beobachtung mit der serologischen Hand in Hand gehen. Auch Typhusbazillenträger, die selbst klinisch vollkommen gesund sind, können die agglutinierenden Stoffe jahrelang in ihrem Blute haben.

Es gibt aber auch Fälle, in denen bei bestehendem Typhus erst in der Rekonvaleszenz die agglutinierenden Stoffe im Blute nachweisbar sind. Man muss also mit der Diagnose auch auf Grund einer negativen Reaktion vorsichtig sein.

Bei Ikterus catarrhalis soll die Reaktion positiv sein können, ohne dass Typhus vorhanden ist. —

Ebenso kann man die Reaktion bei Dysenterie benutzen, was besonders deswegen wichtig ist, weil man mit ihrer Hilfe feststellen kann, ob die Krankheit durch den Bazillus Shiga-Kruse oder den Bazillus Flexner hervorgerufen ist. Denn wir wissen, dass wir die durch den Bazillus Sh.-K. hervorgerufene Infektion durch das antitoxische Dysenterieserum bekämpfen können, während die durch den Bazillus Fl. gesetzte Erkrankung durch antitoxisches Dysenterieserum nicht beeinflusst wird.

Für andere Krankheiten hat die Prüfung des Patientenserums keine klinische Bedeutung. Man hat vor allem die Tuberkulose noch einer eingehenden Prüfung in dieser Richtung unterzogen. Das hat sich aber für die Diagnostik absolut nicht

bewährt, da etwa 70% aller Erwachsenen die Reaktion geben. Es erklärt sich das daraus, dass in unseren Breiten fast alle Menschen einmal mit Tuberkelbazillen in Berührung kommen und sich gegen diese zu erwehren haben. Auch die durch die Überwindung der ersten Berührung immunisierten Personen kommen wiederholt mit Tuberkelbazillen in Berührung, die ihnen zwar nichts schaden, die aber kraft der Immunität unschädlich gemacht werden müssen. Ein Ausdruck dieser Unschädlichmachung sind die im Blute vorhandenen Reaktionsprodukte, die sich in unserem Falle als Agglutinine dokumentieren. Wenn die Reaktion auch für eine bestehende Tuberkulose diagnostisch nicht verwertbar ist, so gibt sie uns doch biologisch wertvolle Anzeichen, die für die Beurteilung der Tuberkuloseinfektion und -Immunität in Betracht kommen. Davon später.

ad. 2. Der umgekehrte Weg kann ebenfalls für die Diagnose wichtig sein. Wenn man Stämme aus dem Körper eines Kranken isoliert, ist es oft lediglich durch die bakteriologischen Methoden nicht möglich, sie zu identifizieren. Man hilft sich dann so, dass man einen solchen Stamm prüft gegen ein Immunserum, das durch Einspritzung eines genau identifizierten Erregers gewonnen wurde. Man kann dann die Diagnose aus dem serologisch identifizierten Krankheitserreger stellen.

Diese Sicherheit der Diagnosenstellung wird natürlich erst dann wirkliche Bedeutung haben, wenn man auch über spezifische Mittel verfügt, um den erkannten Stamm zu bekämpfen. Leider ist das aber nur sehr selten der Fall. Deshalb besteht einstweilen der eigentliche Nutzen einer solchen exakten Diagnosenstellung nur in der dadurch eventuell gesetzten Notwendigkeit von Absperrungsmassregeln.

So kann man sich in allen den Fällen, wo man typhusverdächtige Kulturen aus dem Organismus züchtet, durch die Agglutination überzeugen, ob es sich um echte Typhusbazillen handelt.

Besonders wichtig geworden ist aber diese Art der Untersuchung für die Cholera. Es gibt nämlich sehr viele Vibrionen, die im menschlichen Darme vorkommen können, und die sich kulturell von Choleravibrionen nicht unterscheiden lassen. Hier kann nun einzig die Serologie helfen. Die Agglutination eines Choleraimmunserums ist sehr spezifisch. Es werden nur Choleravibrionen agglutiniert und keine anderen Vibrionen, mögen diese dem Choleravibrio kulturell noch so nahe stehen. Umgekehrt

werden Choleravibrionen nicht agglutiniert von einem Serum, das mit anderen Vibrionen hergestellt ist. Die Verwandtschaftsreaktion ist also hier im Gegensatze zur Typhusgruppe nicht ausgeprägt. — Ausser mit der Agglutination werden die fraglichen Cholerabazillen noch mit der Bakteriolyse identifiziert. Und es ist zu betonen, dass die Diagnose Cholera nur auf Grund dieser Immunitätsreaktionen gestellt werden darf.

Auch für die Dysenterie ist diese Art der Bakterienidentifizierung wichtig, vor allem wegen der Anwendung des antitoxischen Serums.

Ebenso ist die Reaktion noch zur Identifizierung von Menigokokken und Rotzbazillen benutzt worden.

Zu all den eben geschilderten Zwecken hat sich das Agglutinationsphänomen sehr gut verwerten lassen. Nun ist man aber in seinen Hoffnungen noch weiter gegangen. Man hat versucht, es auch für die Prognose zu verwerten. Diese Hoffnungen haben sich, wie schon in der Einleitung erwähnt, nicht erfüllt.

Man versuchte aus dem Ansteigen oder Abfallen der Agglutininmenge beim Krankheitsverlaufe prognostische Schlüsse in günstigem oder ungünstigem Sinne zu ziehen. Es zeigte sich aber bald, dass beispielsweise beim Typhus trotz einer grossen Menge von spezifischen Agglutininen der Tod eintreten kann. Ebenso zeigte sich, dass eine Beurteilung des Tuberkuloseverlaufes oder die Beurteilung therapeutischer Effekte bei Tuberkulose auf Grund des Agglutiningehaltes illusorisch ist.

2. Technik.

1. Die Gruber-Widalsche Reaktion.

Sie wird am besten ausgeführt mit 18—24stündigen Agarkulturen. Das Patientenserum wird in verschiedenen Verdünnungen geprüft (1:10, 1:50, 1:100, 1:200). Von diesen Verdünnungen nimmt man je 1 ccm und verreibt darin je 1 Öse der Typhusagarkultur. Als Kontrolle dient 1 ccm einer phys. Kochsalzlösung. Man setzt dann die Röhrchen bis zu einer Stunde in den Brutschrank. Dann beobachtet man beispielsweise, dass die Typhuskochsalzaufschwemmung gleichmässig getrübt ist, in den Serumverdünnungen bis 1:100 jedoch die Bazillen sich zusammen-

geballt und zu Boden gesenkt haben, sodass die überstehende Flüssigkeit klar ist. In der Serumverdünnung 1:200 ist nur eine teilweise Zusammenballung eingetreten. Man sagt dann: das Serum hat einen Agglutiningehalt 1:200.

Skizzierung des Versuches			Ergebnis sofort	nach $^1/_2$ St.	nach 1 St.
1 ccm Patientenserum-Verdünnung	1:10	+ 1 Öse Typhusagarkultur	+++	+++	+++
„	1:50	„	++	+++	+++
„	1:100	„	0	+++	+++
„	1:200	„	0	+	+
1 ccm phys. Kochsalzlösung		„	0	0	0

+++ = starke Agglutination.
+ = schwache „

Man kann anstatt der Agarkulturen auch 18stündige Bouillonkulturen nehmen.

Eine vollkommene Ausflockung bei einer Serumverdünnung 1:50 ohne hohe Verwandtschaftsreaktion mit Paratyphus ist als positive Reaktion zu bezeichnen. Die Reaktion muss aber mit blossem Auge erkennbar sein. Am besten werden Stämme verwandt, deren Agglutinierbarkeit bekannt ist.

Nun sahen wir aber, dass ein Typhusimmunserum starke Verwandtschaftsreaktion mit der Paratyphusgruppe zeigt. Paratyphus A. ist sehr selten, Paratyphus B. aber umso häufiger. Eine Gruber-Widalsche Reaktion ist demnach als unvollständig zu bezeichnen, bei der nicht auch gegen Paratyphus B. geprüft ist. Die unterste Grenze für die Verwandtschaftsreaktion gegen Paratyphus B. liegt etwa bei einer Serumverdünnung 1:80. Findet sich in diesen Grenzen für beide Bakterien Agglutination, so muss das Serum höher austitriert werden. Agglutiniert das Serum gegen Typhus viel höher, als gegen Paratyphus, so handelt es sich um Typhus. Agglutiniert es gleich hoch, muss an eine Mischinfektion gedacht werden. Will man ganz sicher gehen, so kann man sich in solchem Falle Gewissheit verschaffen durch den Castellanischen Versuch.

Im Grunde genommen ist es für den Kliniker ja ziemlich gleichgültig, ob es sich um Typhus oder Paratyphus handelt. Unsere Therapie gegen beide Krankheiten ist einstweilen die gleiche. Gerade hieran sieht man, dass diese exakte Unterscheidung erst einen wirklich ausgezeichneten klinischen Wert beanspruchen wird, wenn wir teils gegen Typhus, teils gegen Paratyphus spezifische Heilmittel in der Hand haben. —

Die Serumverdünnungen müssen mit Kochsalzlösung vorgenommen werden. Die Agglutination geht nur bei Gegenwart von Kochsalz.

2. Die Identifizierung eines fraglichen Bakterienstammes.

Dazu hat man vor allem Immunsera nötig. Diese gewinnt man durch Einspritzen von Kulturaufschwemmungen. Die Kultur wird in Kochsalzlösung aufgeschwemmt, bei 60^0 oder durch 0,5 proz. Karbolsäure abgetötet und dann in steigenden Dosen alle 5—6 Tage Kaninchen intravenös eingespritzt. Man bekommt auch die Immunsera aus dem Kgl. Institute für Infektionskrankheiten in Berlin.

Von diesen Seris macht man sich Verdünnungen, 1:10, 1:50, 1:100, 1:500, 1:1000, 1:2000. Von diesen Verdünnungen gibt man je 1 ccm in ein Reagenzglas und verreibt darin eine Öse der zu prüfenden Agarkultur.

Hierzu müssen folgende Kontrollen angestellt werden (wir wollen annehmen, dass wir auf Cholera prüfen wollen): 1. mit der verdächtigen Kultur und Kochsalzlösung, 2. mit derselben Kultur und Normalserum. Doch braucht man hier nur bis zur Verdünnung 1:100 zu prüfen. 3. Mit einem sicheren Cholerastamm (Laboratoriumskultur) und dem Immunserum.

Bei Typhus muss eine Kontrolle nicht nur mit einem Laboratoriumstyphusstamme, sondern auch mit einem solchen Paratyphusstamme gemacht werden.

Auch sonst liegen die Verhältnisse bei Typhus etwas schwieriger als bei Cholera. Denn manche frisch aus dem Menschen gezüchtete Typhus- (und Paratyphus-) stämme lassen sich nur schlecht agglutinieren. Selbst durch ein sehr hochwertiges Immunserum wird oft ein frisch gezüchteter Stamm nicht agglutiniert. — Um aus solchen Befunden keine falschen Schlüsse zu ziehen, ist es nötig, bei derartigen Fällen längere Zeit zu beobachten: bis zu 24 Stunden. Dabei müssen die Röhrchen bei Zimmertemperatur gehalten werden, um ein Auswachsen zu verhüten. —

Für die Tuberkelbazillenagglutination bedient man sich am besten der homogen gezüchteten Arloing schen Bouillonkulturen. (Die Homogenität wird durch Schütteln erreicht). Die Reaktionen fallen beim Menschen meist nur in sehr schwachen Serumverdünnungen positiv aus (etwa 1:5 und 1:10). Beim Rinde erhielt ich positive Resultate bis zu Serumverdünnungen 1:200. Dabei zeigte es sich, dass immunisierte tuberkulosefreie Rinder ebenso hoch agglutinieren wie tuberkuloseinfizierte. Die Reaktion spricht also auch hier nur für eine Berührung, aber nicht für eine bestehende Infektion mit Tuberkulosevirus.

Zum Schlusse sei noch ein Phänomen erwähnt, das sowohl an frischem wie an altem Immunserum beobachtet werden kann. Es zeigt sich nämlich manchmal, dass die Immunsera in den schwachen Verdünnungen den betreffenden Stamm garnicht agglutinieren, sondern erst in den stärkeren Verdünnungen. Ein solcher Versuchsausfall stellt sich dann etwa so dar:

				Agglutination
1 ccm Typhusimmunserum	1:100	+	1 Öse Typhusbazillen	0
„	1:200	+	„	+
„	1:500	+	„	+++
„	1:1000	+	„	+++
„	1:5000	+	„	0

Es handelt sich hier also um ein deutliches Optimum, dessen Erklärung wahrscheinlich in physikalisch-chemischen Gesetzen zu suchen ist. Auch die Präzipitation zeigt ja bisweilen ein derartiges Optimum (s. dort).

III. Bakteriozidie (Bakteriolyse).

1. Wesen und Bedeutung.

Die Abtötung der Bakterien durch den spezifischen Antikörper ist häufig begleitet von einer sichtbar zu machenden Auflösung. Diese erkennbare Auflösung ist aber durch-

aus nicht notwendig zur Abtötung der Erreger. Wir können demnach in dem Falle, wo die Erreger nur abgetötet werden, ohne dass es zu erkennbarer Auflösung kommt, von Bakteriozidie sprechen; im anderen Falle, wo die Erreger auch aufgelöst werden, von Bakteriolyse. Beide Vorgänge sind natürlich im Grunde genommen dasselbe.

Die Wirkung ist, wie erwähnt, an das Vorhandensein von Komplement geknüpft.

Nur wenn beide Teile, Ambozeptor und Komplement, beisammen sind, vermag der lytische Immunkörper zu wirken. In einem frisch abgenommenen Serum sind nun beide Teile vorhanden. Bei längerem Stehen jedoch geht das Komplement verloren, wie man sich ausdrückt. Das Serum verliert seine auflösende, lytische Fähigkeit. Ebenso durch Erhitzen auf 56°. Ein solches, der Komplementwirkung beraubtes Immunserum kann aber jederzeit wieder brauchbar gemacht werden, wenn man ihm etwas frisches Serum irgend eines beliebigen, nichtvorbehandelten Tieres zusetzt. Diese Menge des frischen Serums allein übt keine lytische Wirkung aus. Sie enthält lediglich das für die gemeinsame Wirkung nötige Komplement. Das Komplement ist also etwas Nichtspezifisches, während der Ambozeptor spezifisch ist. —

Wie wirkt nun das Komplement? Oder wie wirkt der Immunkörper überhaupt? Die Frage ist lebhaft diskutiert worden, ohne dass sie entschieden worden wäre. Nach der Ansicht der meisten Forscher kommt dem Komplemente die Hauptrolle zu. Dieses besitzt sozusagen verdauende Eigenschaften, kann sie aber nur dann entfalten, wenn die Bakterien durch den Ambozeptor präpariert sind (Bordet), oder wenn der Ambozeptor die Wirksamkeit vermittelt (Ehrlich).

Andererseits hat man die Frage auch vom anderen Standpunkte aus betrachtet, wobei man eine mehr physikalisch-chemische Anschauungsweise gelten liess:

Das Unwirksamwerden eines Serums durch Erhitzung auf 55° beruht vielleicht darauf, dass durch die Erhitzung die Oberflächenspannung des Serums erniedrigt wird. Wenn zu solchem erhitzten, unwirksamen Serum frisches Serum hinzugefügt wird, so wird der Grad der früheren Oberflächenspannung wiederhergestellt. Bei der Erhitzung entstehen Stoffe von geringem Haftdrucke. Diese müssen sich an der Oberfläche der aufzulösenden Blutkörperchen oder Bakterien anhäufen. Dadurch tritt eine Verdickung von deren Hülle ein. Und ein Ambozeptor kann

nun auf die verdickte Hülle nicht mehr wirken. Durch das Hinzufügen von frischem Serum wird die Hüllsubstanz wieder beseitigt. Und dann kann der Ambozeptor wirken (Traube). — Eine sehr plausible Erklärung der Komplementbeteiligung. Danach würde die Ambozeptorwirkung das allein wirkende Prinzip sein, was mit der Spezifität der Ambozeptoren sehr gut im Einklange steht. Das Wirksammachen eines unwirksamen Ambozeptors durch Hinzufügen von frischem Komplemente würde damit nichts weiter bedeuten, als das Hinwegnehmen von Hemmungskörpern, die sich beim Erhitzen auf 56° oder beim Stehenlassen gebildet haben. — —

Die Bakteriolyse (Bakteriozidie) kann man zum klinischen Gebrauche durch zwei Verfahren nachweisen. Es sind das:

1. der Pfeiffersche Versuch,
2. das Plattenverfahren.

ad. 1. Das Prinzip des Pfeifferschen Versuches ist folgendes: Man beobachtet die Vorgänge, die sich in der Bauchhöhle von teils immunisierten, teils nichtimmunisierten Meerschweinchen abspielen, wenn man Bakterien in sie hineinbringt. Man sieht dann, dass sich in der Bauchhöhle des nichtimmunisierten Tieres die Bakterien ins Unzählige vermehren. Bei dem immunisierten Tiere dagegen kommt es zu einem schnell einsetzenden Zerfalle der Bakterien. Die Bakterien quellen teils auf, teils zerfallen sie in Körnchen (Granula) und sind schon nach kurzer Zeit überhaupt nicht mehr sichtbar.

Man kann den Vorgang aber nicht nur am aktiv immunisierten, sondern auch am passiv immunisierten Tiere verfolgen. Man mischt zu dem Zwecke die Bakterien teils mit Normalserum, teils mit Immunserum und spritzt die Mischungen normalen Tieren ein. Bei dem Tiere, das die Mischung Immunserum + Bakterien bekommen hat, sieht man starke Auflösung, bei dem andern nicht.

Praktisch verwendet werden kann dieser Versuch sowohl zur Identifizierung eines Immunserums wie zur Identifizierung eines Erregers. Im ersten Falle prüft man das fragliche Serum gegen einen bekannten Bazillenstamm. Im zweiten Falle prüft man einen fraglichen Bazillus gegen ein bekanntes Immunserum. Praktisch wichtig ist vor allem die zweite Art zur Identifizierung cholera verdächtiger Kulturen. Die Agglutinationsreaktion wird durch die Bakteriolysereaktion unterstützt.

Man kann auch quantitativ mit Hilfe des Pfeifferschen Versuchs die Menge von Immunkörpern in einem Serum bestimmen.

ad. 2. Bei dem Plattenverfahren werden Bakterien und komplementhaltiges Immunserum gemischt, und wird beobachtet, ob eine Abtötung der Bakterien eintritt. Es werden die Keime vor und nach der Serumeinwirkung gezählt. Praktisch ist dies Verfahren wenig benutzt worden, weil es umständlich ist. Es bietet aber hohes wissenschaftliches Interesse.

2. Technik.

1. Der Pfeiffersche Versuch zur Identifizierung einer choleraverdächtigen Kultur.

Das dazu nötige Immunserum wird durch Vorbehandeln der Tiere mit abgetöteten Choleravibrionen gewonnen. Es soll so stark sein, dass 0,0002 ccm Serum eine Öse 18stündiger Cholerakultur in der Meerschweinchenbauchhöhle in 1 Stunde auflöst.

Will man einen fraglichen Vibrionenstamm identifizieren, so braucht man dazu 4 Tiere.

Tier 1 bekommt 1 Öse der verdächtigen Kultur in 1 ccm Bouillon + 0,001 ccm Choleraimmunserum = 5fache Schutzdosis.

Tier 2 bekommt statt 0,001 ccm Choleraimmunserum 0,002 ccm = 10fache Schutzdosis.

Tier 3 bekommt zur Kontrolle 1 Öse Kultur gemischt mit Normalserum, und zwar zehnmal so viel als Tier 1, also 0,01 ccm.

Tier 4 dient zur Kontrolle der Virulenz des Stammes. Es bekommt $^1/_{10}$ Öse der Kultur in 1 ccm Bouillon.

Die Kontrolle der Virulenz ist wichtig für alle derartige Versuche. Die Virulenz prüft man in der Weise, wie wir das in Abschnitt III S. 73 kennen lernten. Man kann dabei mit Ösen und Verdünnungen von Ösen rechnen. Hat man festgestellt, in welcher Minimaldosis der Bazillus tödlich wirkt, nimmt man zur Anstellung des Pfeifferschen Versuches die zehnfache Menge. In manchen Fällen muss die Virulenz durch Tierpassage gesteigert werden.[1]) Am geeignetsten erweisen sich für Typhus

[1]) Eine Virulenzsteigerung erreicht man dadurch, dass man wiederholt aus der Bauchhöhle von Tier zu Tier überimpft.

und Cholera die Stämme, von denen etwa $^1/_{10}$ Öse Meerschweinchen in 24 Stunden tötet.

Sind die Tiere eingespritzt, dann nimmt man ihnen mit fein ausgezogenen Kapillarpipetten sofort, nach 10, 20, 30, 60 Minuten Exsudat aus der Bauchhöhle ab und beobachtet dieses am besten im hängenden Tropfen.

Handelt es sich um eine Cholerakultur, so sieht man in unserem Falle etwa folgendes:

Tier 1. Nach 10 Minuten viel Granula, daneben noch Bazillen, die aber schon unbeweglich sind, nach 1 Stunde keine Bakterien und keine Granula mehr. Tier bleibt leben.

Tier 2. Nach 10 Minuten ähnlich wie Tier 1, aber schon nach 30 Minuten kaum noch Granula nachzuweisen. Tier bleibt leben.

Tier 3. Nach 10 Minuten viel Granula, aber daneben viel bewegliche Stäbchen. Nach 1 Stunde keine Granula, unzählige Stäbchen. Tier stirbt.

Tier 4. Nach 10 Minuten sehr vereinzelte Granula, viel Stäbchen. Nach 1 Stunde unzählige Stäbchen. Tier stirbt.

Auch das Normalserum wirkt also anfänglich auf die Vibrionen durch die Normalbakteriozidine. Die Wirkung ist aber bald erschöpft.

2. Die Austitrierung eines bakteriolytischen Serums

erfolgt nach denselben Prinzipien, wie sie in dem eben geschilderten Versuche dargelegt sind. Nur wird hier die mit einer Öse Kultur zu mischende Serummenge abgestuft. Findet man beispielsweise, dass das Tier, was 0,0002 ccm Serum bekommt, noch starke Bakteriolyse zeigt und am Leben bleibt, dass dagegen das Tier, was 0,00005 ccm Serum bekommt stirbt, so liegt der Titer des Serums zwischen 0,0002 und 0,00005 ccm.

Auf diese Weise kann man nicht nur künstlich erzeugte Immunsera austitrieren, sondern auch den Titer in einem Patientenserum feststellen, was zur Aufklärung wissenschaftlicher Fragen wichtig werden kann.

3. Das Plattenverfahren.

Hierbei arbeitet man wieder mit starken Serum verdünnungen. Zuerst wird das zu untersuchende Serum seines Komplementgehaltes beraubt durch Erhitzung auf 56°. Dann bringt man mehrere Proben des Serums in verschiedenen Verdünnungen in Reagenzgläser, setzt zu je 1 ccm etwa 0,1 ccm einer 10 000fach

verdünnten Bouillonkultur hinzu und fügt endlich das für die Bakteriolyse nötige Komplement hinzu in Gestalt von 0,05 ccm frischen Kaninchenserums. Die Röhrchen kommen in den Brutschrank. Und nach beliebiger Zeit, etwa nach einer Stunde, nach 3 und 6 Stunden, wird eine bestimmte Quantität zu Agarplatten verarbeitet. Auf den Agarplatten kann man nach 24 Stunden die Menge der in der eingesäten Quantität vorhandenen Keime auszählen.

Als Kontrolle bedarf man: ein Röhrchen, das nur Komplement und Kultur enthält; eins, das Immunserum in der am stärksten gebrauchten Konzentration, aber ohne Komplement enthält; eins, das nur Kultur enthält und sofort nach dem Ansetzen des Versuches gegossen wird, um die Zahl der eingesäten Keime festzustellen.

Gleichzeitig wird ein Normalserum in derselben Weise geprüft wie ein Immunserum.

Man findet dann beispielsweise, dass das Normalserum noch in der Verdünnung 1 : 200 abtötet, in der Verdünnung 1 : 1000 aber schon keine abtötende Wirkung mehr entfaltet. Das Immunserum dagegen tötet noch in der Verdünnung 1 : 100 000 ab.

Nun beobachtet man öfter bei derartigen Versuchen ein merkwürdiges Phänomen. Während ein Normalserum nur in den starken Konzentrationen abtötet, die Wirkung aber abnimmt mit der steigenden Verdünnung des Serums, so zeigt ein Immunserum oft ein anderes Verhalten: Es tötet in den starken Konzentrationen wenig ab, entfaltet vielmehr seine Wirkung erst bei fortschreitenden Verdünnungen um allmählich zu einer Grenze zu kommen.

Ein Versuchsprotokoll möge das skizzieren:

				Keimzahl nach 5 St.
0,1 ccm Typhusbouillonkultur $^1/_{10000}$	+ 1 ccm Immunserum 1 : 100	+ Komplement		25 000
„	„ 1 : 500	„		25 000
„	„ 1 : 2000	„		1000
„	„ 1 : 5000	„		50
„	„ 1 : 10 000	„		0
„	„ 1 : 50 000	„		100
„	„ 1 : 100 000	„		15 000
„ (Kontrolle)	—	„		unzählig

Wir beobachten also auch hier ein Optimum der Wirkung, das noch nicht erklärlich ist, aber wohl ebenso wie die Optimumwirkung, die wir bei der Agglutination und der Präzipitation kennen lernten, auf chemisch-physikalische Vorgänge zurückzuführen ist.

IV. Die Opsoninreaktion.

1. Wesen und Bedeutung.

Da die Opsoninwirkung an den Ambozeptor gebunden ist, so ist es klar, dass sie auch im normalen Serum vorkommt. Steht aber ein Organismus unter der Einwirkung eines bestimmten Bakteriums, z. B. des Typhusbazillus, so ist der Gehalt seines Serums an opsonierenden Stoffen für Typhusbazillen verändert gegenüber dem Gehalte eines Normalserums. Alle Normalsera zeigen ungefähr denselben Gehalt an opsonierenden Stoffen. Dagegen besitzt ein Typhuskranker einen gegenüber der Norm vermin derten oder erhöhten Opsoningehalt.

Wenn ich nun erfahren will, ob der Opsoningehalt eines Patientenserums einem bestimmten Bakterium gegenüber (z. B. Typhus) von der Norm abweichend ist, so mache ich das folgendermassen:

Ich gebrauche dazu verschiedene Reagentien:

1. Leukozyten.
2. Eine Bakterienemulsion, in unserm Falle also Typhusbazillen.
3. Serum eines normalen Menschen.
4. Serum des zu untersuchenden Patienten.

Im einfachsten Falle habe ich nun zwei Mischungen zu machen.

Mischung I = Leukozyten + Bakterien + Normalserum.
Mischung II = Leukozyten + Bakterien + Patientenserum.

Die Mischungen werden einige Zeit bei 37—40° gehalten, dann auf Objektträger ausgestrichen und gefärbt. Und nun zähle ich in jedem Präparate je 100 Leukozyten und erfahre dadurch, wieviel Keime in diese aufgenommen worden sind. Finde ich dann z. B., dass in 100 Leukozyten der Mischung I **120** Keime, in 100 Leukozyten der Mischung II **240** Keime aufgenommen sind, so dividiere ich die Zahl 240 durch 120. Die so erhaltene Ziffer 2 nenne ich den opsonischen Index des Patientenserums. Der opsonische Index aller Normalsera ist ungefähr 1. Die bei

einem Patienten gefundene Zahl sagt mir also, ob der opsonische Index des Betreffenden gegenüber der Norm erhöht oder erniedrigt ist.

Ich erfahre durch den opsonischen Index im letzten Grunde nichts anderes, als den Gehalt eines Serums an dem einheitlichen Antikörper, wie wir ihn auch durch das Phänomen der Bakteriozidie nachwiesen. Alles dort und im allgemeinen Teile Gesagte gilt also auch für die Opsoninreaktion. Nur ist deshalb die Opsoninreaktion in vielen Fällen vorteilhafter, weil sie mit geringeren Mengen der nötigen Reagentien auszuführen ist und durch das Einschalten des Leukozytensystems feinere Ausschläge gibt, als die Bakteriozidiereaktion. Und das ist leicht verständlich. Denn, um die Bakteriozidie nachzuweisen, müssen die Bakterien wirklich getötet sein. Die Abtötung ist aber für die Opsonierung nicht nötig. Damit die Bakterien von den Leukozyten gefressen werden, ist nicht die ganze Wirkung des Immunkörpers, sondern nur ein Teil von ihr nötig. Und dieser Teileffekt ist offenbar leichter nachzuweisen, als der ganze Effekt. Eine Opsoninreaktion ist also eine durch die Einschiebung des Leukozytensystems verfeinerte Bakteriozidinreaktion.

Welche Bedeutung die opsonische Fähigkeit des Immunkörpers für die Abwehr von Erregern hat, haben wir im Abschnitte IV. gesehen. Hier soll uns nur die Frage beschäftigen: Wie kann die Bestimmung des opsonischen Index, also die Reaktion als solche, praktisch verwertet werden?

Eine praktische Verwertung hat man in dreierlei Richtung versucht: 1. für die Diagnose, 2. für die Prognose und 3. für die Therapie, wie das ja mit den anderen Immunitätsreaktionen auch versucht worden ist.

ad. 1. Die diagnostische Bedeutung kann ich, gestützt auf sehr zahlreiche Untersuchungen, bestätigen, obwohl man in neuerer Zeit hiergegen Bedenken erhoben hat. Ich kann nur sagen, dass ich bei einigen Tausenden in meinem Institute untersuchter Fälle eigentliche Fehlresultate kaum zu verzeichnen habe. In vielen Fällen konnte in einem gewissen Stadium der Krankheit, wo bakteriologische und andere serologische Untersuchungsmethoden nicht zum Ziele führten, allein aus der Bestimmung des opsonischen Index die richtige Diagnose gestellt werden. Die Richtigkeit der so gestellten Diagnose konnte vielfach erwiesen werden, indem die durch den opsonischen Index ermittelten Krankheitserreger in weiterem Verlaufe der Krankheit aus dem Körper der Patienten gezüchtet werden konnten. Die

Sicherheit der Diagnosenstellung hängt gewiss von der im Einzelnen geübten Methode ab.

In manchen Fällen, z. B Typhus und Paratyphus, wo die Agglutination vollkommen im Stiche liess, konnte die Diagnose mit Sicherheit erhärtet werden. Auch bei Puerperalinfektionen, die vorzüglich durch Streptokokken verursacht waren, war uns dadurch der Erreger bekannt, oft schon zu einer Zeit, wo noch keine Keime aus dem Blute der Kranken gezüchtet werden konnten. Wie ich weiterhin mit Schottmüller seiner Zeit dargetan habe, kann die Methode auch dann von Vorteil sein, wenn bei einem Krankheitsbilde mehrere Erreger aus dem Körper des Patienten gezüchtet werden, von denen jeder einzelne der Erreger der betreffenden Krankheit sein könnte. Hier kann man aus dem veränderten Opsoningehalt erfahren, welchem von diesen Erregern im Augenblicke die Hauptwirkung zuzuschreiben ist. Der Organismus wird hauptsächlich gegen den Erreger Reaktionsprodukte hervorbringen, gegen den er sich am meisten zu wehren hat.

Diese Sicherheit in der Diagnosenstellung ist auch theoretisch sehr wohl verständlich, da ja auch die anderen Reaktionen des Immunkörpers in hervorragender Weise dazu zu gebrauchen sind.

Man könnte natürlich die Reaktion auch noch benutzen zur Identifizierung eines fraglichen Stammes, ebenso wie man dazu die Agglutination und Bakteriolyse benutzt. Man wird sich indessen praktisch mit Agglutination und Bakteriolyse begnügen, da die Opsoninreaktion gerade für diesen Zweck durchaus keinen Vorteil bietet.[1])

Auch diese Immunkörperreaktion wird erst dann eine hervorragende Rolle zu beanspruchen haben, wenn es nicht nur auf die Sicherheit der Diagnose ankommt — denn dadurch ist im Grunde genommen nicht viel erreicht — sondern wenn wir auch gegen jeden Erreger ein wirksames, sei es spezifisches, sei es nicht spezifisches Mittel in der Hand haben. —

ad. 2. Die prognostische Verwertung kann ich nicht bestätigen. Von englischer und jüngsthin auch von deutscher Seite wird behauptet, dass man prognostische Schlüsse auf den Krankheitsverlauf ziehen könne, je nachdem der opsonische Index dauernd erhöht oder dauernd erniedrigt sei, oder starke Schwankungen zeige. Alle meine Beobachtungen sprechen gegen eine solche Verwertung. Auch die anderen Reaktionen des Immun-

[1]) Man kann auch bei verschiedenen Stämmen ein und derselben Bakterienart (z. B. Streptokokken, Colibazillen) biologische Unterschiede feststellen.

körpers sind ja prognostisch nicht verwertbar, aus Ursachen, die sich bei gründlicher und unphantastischer Betrachtung der Endotoxinbakterieninfektion von selbst ergeben.

ad. 3. Der Hauptwert wurde seinerzeit auf die therapeutische Verwertung gelegt. Dabei ging man sogar noch von der falschen Voraussetzung aus, die Phagozytose sei die einzige Abwehrmassregel des Körpers, und der opsonische Index sei ein Gradmesser für die Phagozytose. Aber trotz der falschen Voraussetzung hätte der opsonische Index als Immunkörperbestimmung ja dennoch für den gewollten Zweck wertvoll sein können. Eine solche Annahme hat sich indessen als irrig erwiesen. Ich habe im Abschnitte IV. (Vakzinetherapie) genauer über diesen Punkt gesprochen.

Ich legte dar, dass nach meinen an einem grossen Materiale gewonnenen Erfahrungen die Bestimmung des opsonischen Index als Grundlage einer Vakzinetherapie zur Vermeidung der negativen Phasen eine Spielerei ist. Spielerei ist schön, aber unnütz.

Wenn irgendwo, kommt einem gerade bei der Durchsicht der über diesen Punkt entstandenen und entstehenden Literatur das Wort Kants in den Sinn: Die Eitelkeit der Wissenschaft entschuldigt gern ihre Beschäftigung mit dem Vorwande der Wichtigkeit.

2. Technik.

Wenn irgendeine Reaktion nicht aus Büchern erlernt werden kann, so ist es die Opsoninreaktion. Ich will trotzdem kurz auf die Technik eingehen, da es vielleicht für manchen Leser von Interesse sein wird, wenigstens das Prinzip etwas genauer kennen zu lernen.

Zur Reaktion hat man nötig: 1. gewaschene menschliche Leukozyten; 2. eine Bakterienemulsion; 3. Serum von Kranken und Gesunden.

1. Die Leukozyten werden nach der Wrightschen Technik aus einigen Blutstropfen gewonnen, die der Fingerkuppe entnommen werden. Man bekommt dabei natürlich immer nur sehr wenig Leukozyten. Arbeitet man an einem Krankenhause, dann ist es bedeutend besser, die Leukozyten in grösserer Menge anzuwenden, was ausserhalb eines Krankenhauses allerdings mit Schwierigkeiten verknüpft ist.

Bei dem grossen Materiale, das bei mir bearbeitet wurde, und das durch die ständige klinische und bakteriologische Kontrolle einen besonderen Wert beanspruchen kann, habe ich mich davon

überzeugt, dass das Arbeiten mit dicken Leukozytenemulsionen viel sicherere Resultate gibt, als die ursprüngliche Wrightsche Technik. Man gewinnt dabei die Leukozyten so, dass einem Menschen aus der Armvene 8,5 ccm Blut abgenommen werden, die aufgefangen werden in einem Gefässe, das vorher mit 1,5 ccm einer 10 proz. Natriumzitratlösung beschickt ist. Das Natriumzitrat verhindert die Gerinnung. Es ist gleichgültig, ob das Blut von kranken oder gesunden Menschen stammt: die Leukozyten sind unspezifisch. Nach einiger Zeit setzen sich die roten Blutkörperchen in dem Gefässe zu Boden, und man hat in der oberen Flüssigkeit (5 ccm) sämtliche weisse Blutkörperchen, befreit von allen roten Elementen, in Suspension. Man nimmt nun die obere Flüssigkeit ab und kann leicht durch Zentrifugieren die weissen Blutkörperchen erhalten. Die so vom Plasma abzentrifugierten weissen Blutkörperchen werden dann in Kochsalzlösung aufgeschwemmt und wieder zentrifugiert, um sie von allen Serumbestandteilen zu befreien. Dann wird aus ihnen eine Emulsion in Kochsalzlösung gemacht.

2. Die Bakterienaufschwemmung wird aus jungen Kulturen hergestellt. Man nimmt eine Platinöse der Agarkulturen und verreibt sie in Kochsalzlösung. Die Stärke der Emulsion muss verschieden graduiert werden. Bazillenemulsionen haben gewöhnlich die Eigenschaft, bei blossem Auge konzentrierter auszusehen, als Kokkenemulsionen, da diese leicht opaleszieren. Vor der Untersuchung überzeugt man sich durch ein Ausstrichpräparat von der Brauchbarkeit der Emulsion, vor allem davon, dass keine Klumpen in ihr vorhanden sind.

Etwas schwieriger ist die Herstellung einer Tuberkelbazillenemulsion. Man nimmt hier meist abgetötete Kulturen, die käuflich sind (Höchst). Man kann natürlich auch lebende Kulturen nehmen. Diese werden im Achatmörser verrieben, zuerst trocken, dann feucht unter tropfenweisem Zufliessenlassen des Wassers. So wird zuerst eine Paste und später erst eine Emulsion hergestellt, die dann, in einem Röhrchen eingeschmolzen, gut durchgeschüttelt wird. In dem Röhrchen setzen sich die Klumpen ab, und die überstehende Emulsion wird nun zentrifugiert, bis ihre obere Schicht nur leicht opalesziert. Diese obere Schicht wird nun verdünnt und für die Emulsion benutzt.

3. Das Serum wird in gebogenen ausgezogenen Glasröhrchen (s. Abbildung) aus dem Ohrläppchen oder

der Fingerkuppe entnommen. Etwas schwierig ist oft die Beschaffung des Kontrollserums. Dies muss von Menschen stammen, die lange Zeit vorher nicht mit dem zu untersuchenden Bazillus in Berührung gekommen waren. Will man einen Kranken beispielsweise auf Streptokokkeninfektion untersuchen, so darf der zur Kontrolle benutzte Normale seit langer Zeit keine Angina mehr gehabt haben. Es bleiben eben nach dem Überstehen von Krankheiten immer noch lange Zeit Immunkörper im Organismus zurück.

Das Serum ist aus dem Röhrchen leicht zu entnehmen. Man kann es unverdünnt gebrauchen. Die Resultate werden aber besser, wenn man auch hier mit Verdünnungen arbeitet. Man tut das in der Weise, dass man das Serum etwa 1:50 oder 1:100 verdünnt und dann zu 1 ccm etwa 1 Tropfen des Normalserums hinzufügt. Ein Tropfen Normalserum enthält das nötige Komplement.

Die Sera müssen innerhalb 24, höchstens 2 mal 24 Stunden untersucht werden, wenn sie unverdünnt gebraucht werden, da sonst das Komplement zugrunde geht. Beim Liegenlassen gehen häufig Veränderungen im Serum vor, die Zeissler bei mir genauer untersucht hat. Diese Veränderungen treten wiederum nur an Immunseris, nicht an Normalseris auf, sodass man auch diese Erscheinung wieder zur Diagnose nutzbar machen kann, wenn ein Immunserum bei der frischen Untersuchung keinen Ausschlag gibt (genaueres s. Deutsches Archiv für klinische Medizin Bd. 94).

Es kommt nun die Reaktion selbst. Von jedem der drei beschriebenen Reagentien saugt man ein bestimmtes, gleiches Volumen auf in der Reihenfolge: Leukozyten, Bakterien, Serum. Man gebraucht dazu fein ausgezogene Kapillarpipetten, an denen man sich eine Marke macht. Bis zur Marke saugt man die einzelnen Reagentien auf, zwischen jedem einzelnen einen kleinen Hohlraum lassend (s. Abbildung). Auf diese Weise stellt man sich her:

Mischung I:

Leukozyten + Bakterien + Patientenserum,
Leukozyten + Bakterien + Normalserum.

Fig. 1.
1 = Leukozyten
2 = Bazill.-Emulsion
3 = Serum
Natürl. Grösse.

Der Inhalt der Pipette wird auf einen ganz reinen Objektträger ausgeblasen und durch Aufsaugen und Wiederausblasen gemischt. Dann saugt man die Mischung in die Pipette, schmilzt das Ende zu und legt die Pipette in den Opsonierapparat. Je nach der Art der untersuchten Bakterien bleiben hier die Pipetten verschiedene Zeit lang. (Staphylokokken 10 Minuten, Typhus-, Paratyphusbazillen 5 Minuten, Tuberkelbazillen 15 Minuten.)

Nach der Opsonierung wird der Inhalt der Pipette auf einen Objektträger ausgeblasen und gefärbt.

Die Fixierung der Präparate erfolgt in Formolalkohol (Formol 10 + Alkohol 90) oder in gesättigter Sublimatlösung. Die Färbung kann mit Methylenblau, Karbolthionin (¼% Thionin, 1% Karbolsäure) oder mit Giemsalösung vorgenommen werden. Dann werden je 100 Leukozyten ausgezählt.

Die Technik der Reaktion ist also prinzipiell einfach. Sie ist nicht schwer zu erlernen und leicht auszuführen. Und doch gehört eine grosse Übung dazu, damit die erhaltenen Resultate gleichmässig werden.

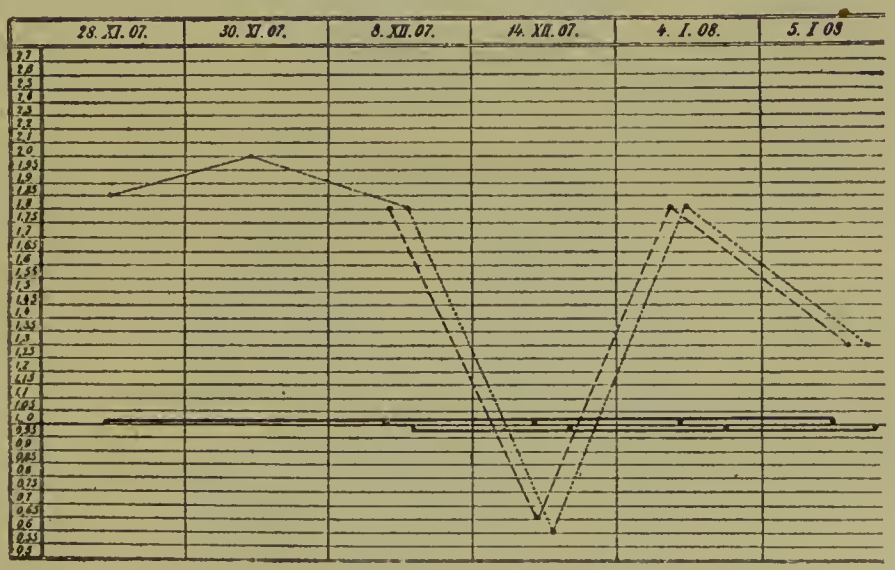
Dafür ist Verschiedenerlei verantwortlich zu machen. Vor allem ist die Neigung der Bakterienemulsion zu Haufenbildung zu berücksichtigen. Es ist nicht gleichgültig, ob beim Auszählen in mehreren Leukozyten gar keine Bakterien, in andern zwei bis drei, in andern wieder gegen zehn aufgenommen sind. Ein solcher Befund macht sicherlich darauf aufmerksam, dass die zehn Bakterien gar nicht einzeln für sich phagozytiert wurden, sondern schon in der Emulsion zusammenlagen und nun gemeinschaftlich in den Leukozyten aufgenommen wurden. Beim Auszählen werde ich also diese Leukozyten, die mit vielen Bakterien beladen sind, nicht mitrechnen und werde mir nur möglichst eindeutige Stellen für meine Berechnung aussuchen. Wright stellt hier einen sehr passenden Vergleich an. Er sagt: Will ich einen allgemeinen Eindruck gewinnen von dem Verhältnisse der männlichen und weiblichen Personen, die eine Strasse passieren, so werde ich die einzelnen männlichen und die einzelnen weiblichen Personen zählen. Ich werde aber in die so gewonnene Rechnung nicht ein gerade vorüberziehendes Bataillon Soldaten oder eine promenierende Mädchenschule mithineinnehmen.

Die Methode ist also ausserordentlich subjektiv. Und deshalb gehört doch eine sehr grosse Übung dazu, wenn man mit der prinzipiell leichten und leichtverständlichen Methode gleichmässige Resultate haben will. Indessen ist dies ein Ziel, das erreicht werden kann. Zu beachten ist, dass die miteinander

zu vergleichenden Sera von demselben Untersucher ausgezählt werden. Macht er dann Fehler, so macht er sie gleichmässig. Und da es nur auf das Verhältnis beider Zahlen ankommt, so ist es gleichgültig, wenn ein und derselbe Fehler in beiden Rechnungen vorkommt.

Wir haben uns überzeugen können, dass bei der hier geschilderten Methode alle Zahlen des opsonischen Index, die zwischen 1,2 und 0,8 liegen, als zur Norm gehörig bezeichnet werden müssen. In diesen Grenzen schwankt der Index bei dieser Methode. —

Zum Schlusse noch ein Beispiel: Eine fiebernde Puerpera, aus deren Blute keine Erreger gezüchtet werden können. Aus dem Vaginalausstriche wachsen Staphylokokken. Der opsonische Index wird gegen diese und gegen Typhus- und Coli-Bazillen geprüft, und verhält sich normal. Gleichzeitig wird gegen einen Streptococcus erysipelatos (Laboratoriumsstamm) geprüft, der Index ist ihm gegenüber erhöht. — Derselbe Befund 3 Tage später. 6 Tage später werden aus einem abgegangenen Blutkoagulum Stäbchen und Streptokokken gezüchtet. Nun wird der opsonische Index bestimmt gegenüber diesem Streptokokkenstamme, einem Laboratoriumsstreptokokkenstamme, Staphylococcus aureus und dem aus dem Blutkoagulum gezüchteten Stäbchen. Er verhielt sich gegen beide Streptokokkenstämme stark positiv, gegen alles übrige normal. Die Patientin wurde später geheilt entlassen. Mehrere Opsoninprüfungen verliefen ebenso wie die zuletzt geschilderte.



Streptococcus erys. (Laboratoriumsstamm)
„ „ (aus Blutkoagulum)
Staphylococcus aureus
Stäbchen aus Blutkoagulum.

Im Blute war, wie gesagt, durch Kulturversuch nichts nachzuweisen. Die aus dem Vaginalausstriche gewachsenen Staphylokokken konnten nur irreführen. Aus den Kulturversuchen aus dem Koagulum waren auch keine Schlüsse auf die Art der Infektion zu ziehen. Wir glaubten indessen nicht fehlzugehen, wenn wir aus dem Verhalten des opsonischen Index die Diagnose auf Sepsis puerperalis, verursacht durch Streptococcus erysipelatos, stellten.

Vergl. auch die photographischen Abbildungen (Tafel I).

Abbildung 1: Leukozytenemulsion.

„ 2: Mischung mit Patientenserum (stärkere Aufnahme der Keime).

„ 3: Mischung mit Normalserum.

(Vergl. auch Tafel II.)

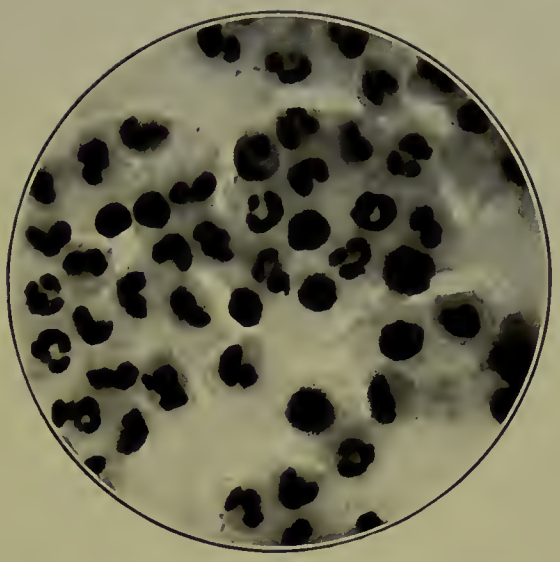
V. Die Komplementbindungsreaktion.

1. Die spezifische Hämolyse.

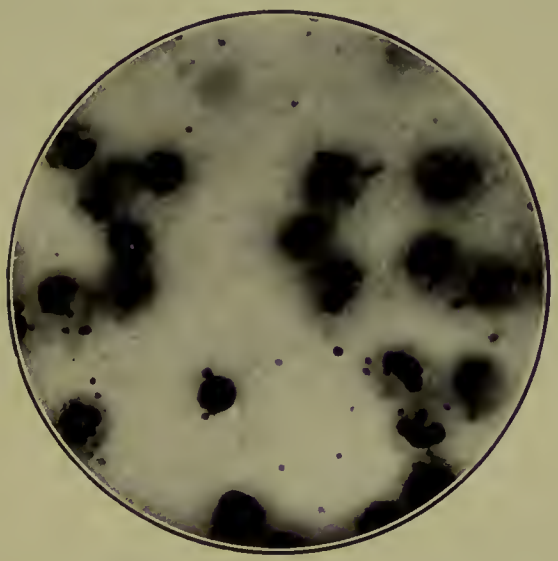
Wesen und Bedeutung.

Ebenso wie man durch Einspritzung von Bakterienzellen diese auflösende Immunkörper erzeugen kann, so kann man auch durch Einspritzung von roten Blutzellen Immunkörper erzeugen, die fähig sind, diese roten Blutkörperchen im Reagenzglase aufzulösen. Man spricht dann von einer Hämolyse, anolog dem Ausdrucke Bakteriolyse.

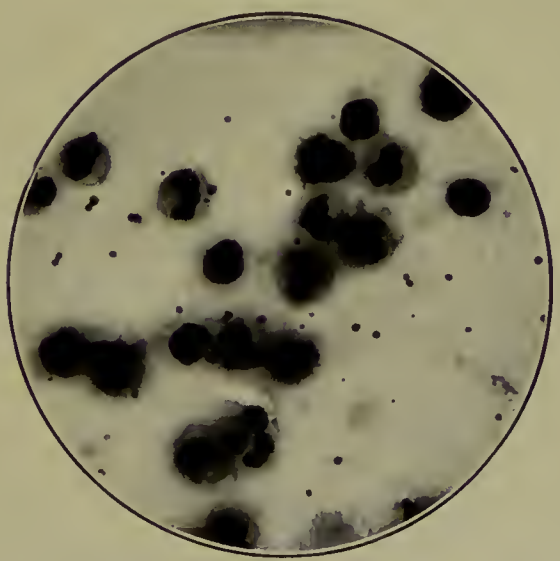
Streng genommen ist der Ausdruck „Lyse" nicht richtig gewählt, denn es kommt weder bei der Bakteriolyse noch bei der Hämolyse zu einer eigentlichen „Auflösung" der Zellen. Vielmehr ist es wohl ein chemisch-physikalischer Vorgang, bestehend in Änderungen des osmotischen Gleichgewichts. — Ein rotes Blutkörperchen besteht, schematisch aufgefasst, aus Stroma und Hämoglobin. Der hämolytische Immunkörper (Ambozeptor) verbindet sich mit dem Stroma, nicht mit dem Hämoglobin. Dadurch wird die normale chemisch-physikalische Beschaffenheit des Stromas verändert. Diese Veränderung besteht in keiner eigentlichen Destruktion, sondern nur die normale Permeabilität des Stromas verändert sich. Das osmotische Gleichgewicht zwischen Blutkörpercheninhalt und umgebender Flüssigkeit wird dadurch gestört. Und diese



Leukozytenemulsion.



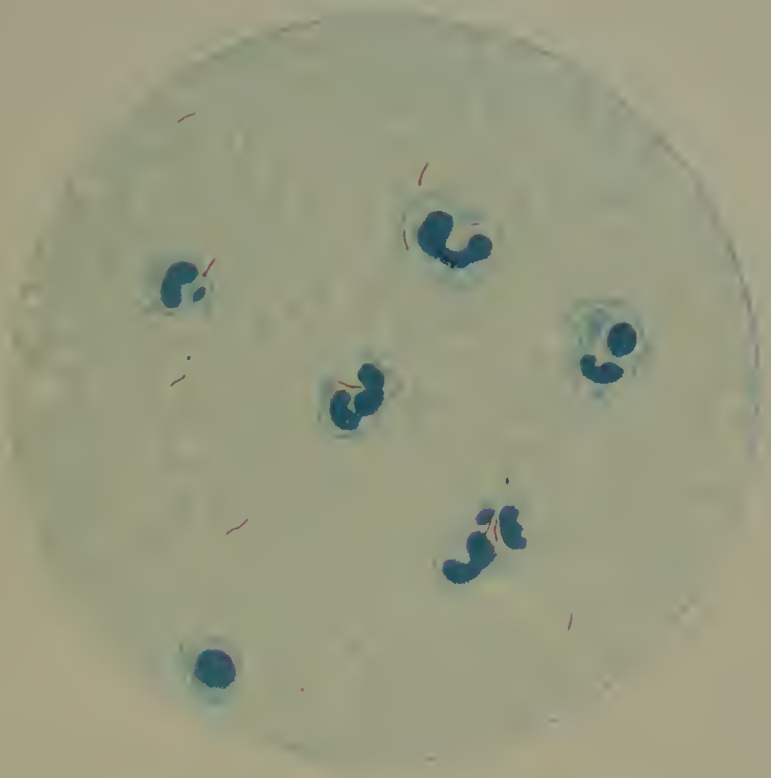
Mischung mit Immunserum.



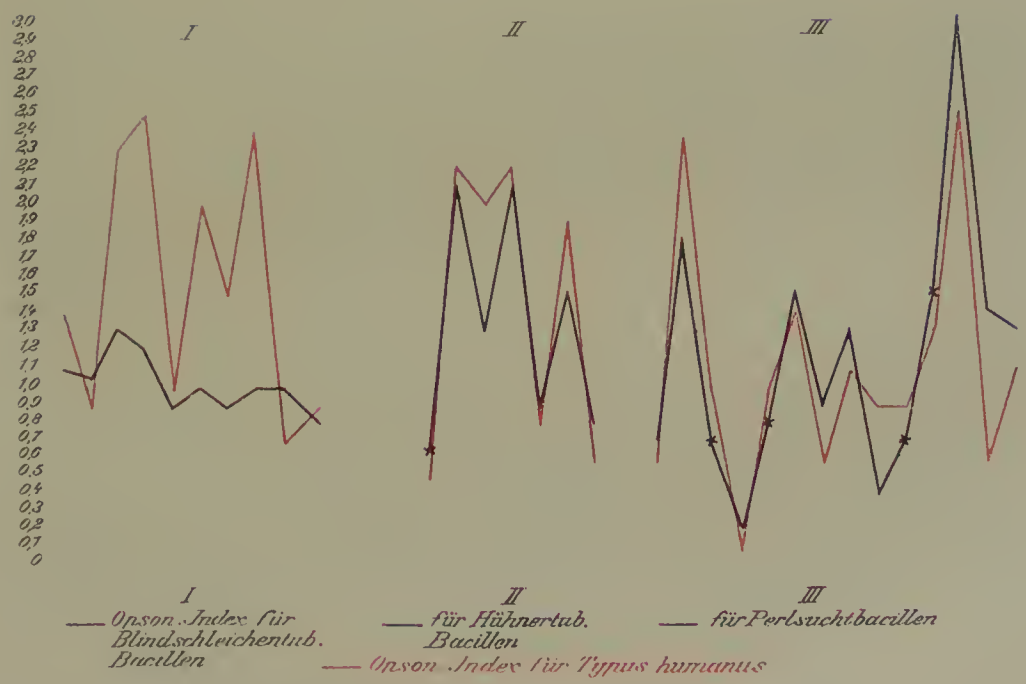
Mischung mit Normalserum.

MUCH, Immunitätswissenschaft.
Curt Kabitzsch (A. Stuber's Verlag), Würzburg.

Gummelt phot.



Praeparat zur Bestimmung des opsonischen Index.



Opsonischer Index bei Anwendung verschiedener Tuberkelbacillen.

(nach Turban und Bauer in Brauer: Beiträge Bd X.)

Much. Die Immunitätswissenschaft.

A. Stuber's Verlag, Würzburg

Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A.G. Würzburg.

Störung des osmotischen Gleichgewichts macht sich geltend durch einen Austritt des Blutfarbstoffes in die umgebende Flüssigkeit.

Die Wirkung des bakteriolytischen Immunkörpers beruht auf demselben Prinzipe. Auch hier kommt es nicht zu einer eigentlichen Auflösung der Bakterienleiber, sondern es tritt ebenfalls eine Trennung des Bakterienzellinhaltes von der Bakterienzellmembran ein. Dadurch, dass der lytische Immunkörper sich mit der Membran verbindet, wird das osmotische Gleichgewicht gestört. Und diese Störung macht sich wie oben geltend durch den Austritt des Zellinhaltes. Durch den Austritt des Inhaltes ist die Zelle abgetötet. Die Bakterienzellmembran bleibt zurück (Baumgarten).

Nun ist aber die Hämolyse viel leichter erkennbar als die Bakteriolyse. Denn durch den Austritt des Hämoglobins in die umgebende Flüssigkeit kommt es zu einer schönen durchsichtig roten Färbung dieser Flüssigkeit. Das Phänomen kann man also schon mit blossem Auge erkennen.

Die Natur der hämolytischen Stoffe ist sicher dieselbe wie die der bakteriolytischen. Auch sie wirken durch Ambozeptor und Komplement.

Aber die auslösende Ursache ist bei beiden Arten von lösenden Stoffen verschieden. Wir sahen, dass die bakteriolytischen Stoffe auch durch Bazillenextrakte (in Kochsalzlösung, Aqua dest.) erzeugt werden können. Es sind das Eiweissextrakte. Die hämolytischen Stoffe können auch durch Extrakte aus roten Blutkörperchen erzeugt werden. Diese Extrakte sind aber keine Eiweissextrakte, sondern enthalten Lipoide (Ätherextraktion). Die mit solchen Lipoidextrakten hergestellten hämolytischen Stoffe sind ebenso spezifisch wie die mit roten Blutzellen erzeugten (Bang).

Die Erzeugung von Ambozeptoren durch Lipoidstoffe ist eine biologisch sehr wichtige Tatsache. Ein Analogon in der Bakteriologie hat man bei den Tuberkelbazillen und den fettführenden Bakterien. Auch bei ihnen kann man durch Ätherextraktion Stoffe gewinnen, die spezifische Antikörper mit Ambozeptorwirkung erzeugen können.

Der Erste, der die Erzeugung spezifischer Ambozeptoren durch reine Fette nachwies, war, wie erwähnt, ich selbst.[1]) Ich möchte das hier in diesem Zusammenhange noch einmal erwähnen, zumal man meine und Klein-

[1]) Münch. Med.Wochenschrift 1909, Nr. 36. — Leprakonferenz in Bergen 1909.

schmidts Arbeiten schon von verschiedenen Seiten benutzt, aber nicht erwähnt hat.

Hämolyse kann auf unspezifischem Wege durch die verschiedensten Agentien erfolgen. Schon destilliertes Wasser lässt den Blutfarbstoff aus der Zelle austreten. Ebenso verschiedene Gifte, z. B. Tetanusgift, Schlangengift. Auf die Schlangengift-Hämolyse werden wir noch zurückkommen. Bei der Hämolyse durch Ambozeptorwirkung handelt es sich aber darum, dass ein Farbaustritt in einer isotonischen Lösung erfolgt.

Es gibt nun wieder normaler Weise im Blute vorkommende hämolysierende Stoffe und solche die Immunisierungsprodukt sind. So vermag z. B. Menschenserum Hammelerythrozyten aufzulösen. Durch Immunisierung lässt sich ein hoher Grad spezifischer hämolytischer Fähigkeit bei einem Tiere erzeugen, der die normalerweise vorhandene um ein vielfaches übertrifft.

Die Bedeutung der spezifischen Hämolyse lag bis vor kurzem auf theoretischem Gebiete. Erst in neuerer Zeit hat das Phänomen auch hohen praktischen Wert erlangt. Doch nicht die Hämolyse als solche, sondern in Verbindung mit einem anderen Systeme, für dessen Reaktion sie sozusagen nur als verfeinerndes Reagenz dient. Es ist das die Komplementbindungsreaktion. Bevor wir auf diese eingehen, wollen wir kurz die dazu nötige Technik der Hämolysereaktion besprechen.

Technik.

1. Herstellung des Serums.

Dies wird durch Einspritzung roter Blutkörperchen in die Vene gewonnen. Am besten nimmt man Hammelblutkörperchen und wählt als serumlieferndes Tier Kaninchen.

Die Blutkörperchen werden durch Defibrinieren des Blutes oder durch Auffangen des Blutes mit 1,5 proz. Natriumzitratlösung erhalten. Sie werden dann von den Serumbestandteilen befreit durch mehrmaliges Waschen mit Kochsalzlösung. Dies geschieht, indem man die Erythrozyten mit Kochsalzlösung verdünnt, zentrifugiert, die zentrifugierten Blutkörperchen wiederum mit Kochsalzlösung aufschwemmt und wiederum zentrifugiert.

Die so erhaltenen gewaschenen Blutkörperchen werden Kaninchen in die Ohrvene in Intervallen von 5 bis 6 Tagen eingespritzt. Man kann dazu 1—2 ccm einer 10 proz. Aufschwemmung nehmen.

Man kann aber die Blutkörperchen noch konzentrierter einspritzen (40 proz.). Am besten ist es, sie beim ersten Male zusammen mit spezifischem Ambozeptor einzuspritzen. 5 Tage nach der dritten oder vierten Einspritzung ist meistens der Gehalt an hämolytischen Stoffen hoch genug. Man macht alsdann eine Probeprüfung. Ist der Titer mindestens 1: 1500, so entblutet man das Tier. Das abgesetzte, ½ St. auf 56° erhitzte Serum wird mit Glyzerin $\overline{aa}$ versetzt. In dieser Form hält es sich jahrelang, ohne seinen Titer wesentlich zu verändern.

2. Austitrierung des hämolytischen Serums.

Haben wir also ein Kaninchen genügend mit Hammelerythrozyten vorbehandelt, so prüfen wir das Serum in verschiedenen Verdünnungen gegenüber Hammelerythrozyten. Wir erhitzen es zu dem Zwecke ½ St. auf 56°, um das Komplement zu zerstören. Wir fügen dann zu jeder Verdünnung dieselbe Komplementmenge wieder hinzu. Das (unspezifische) Komplement ist in jedem frischen Serum vorhanden. Man nimmt am besten normale Meerschweinchen, von deren Serum man 0,1 ccm zu jeder Ambozeptorverdünnung hinzugibt. Die Hammelblutkörperchen werden wiederum gewaschen und in 5 proz. Kochsalzaufschwemmung verwandt.

Das folgende Protokoll gibt einen solchen Versuch wieder:

Ambozeptor 1 ccm Verdünnung des Kaninchenserums (nach Vorbehandlung mit Hammelerythrozyten)	**Komplement** 1 ccm frisches Meerschweinserum 1: 10 (= 0,1 ccm Komplement)	5% Hammelerythrozyten 1 ccm	Ausfall der Reaktion
1: 100	„	„	+++ (= vollkomm. Lösung)
1: 500	„	„	+++
1: 750	„	„	+++
1: 1000	„	„	+++
1: 1500	„	„	+++
1: 2000	„	„	+++
1: 2500	„	„	++ (= unvollkommene Lösg.)
1: 3000	„	„	0 (= keine Lösg.)
1 :4000	„	„	0
Kontrollen: 1: 100	—	„	
—	„	„	
—	—	„	

Die Röhrchen werden auf 5 ccm mit Kochsalzlösung aufgefüllt.

Die drei letzten Röhrchen gelten als Kontrollen. Das letzte kontrolliert die Brauchbarkeit der Erythrozytenaufschwemmung, in der keine Spontanhämolyse eintreten darf; das vorletzte das Komplement, das allein nicht hämolytisch wirken darf; und das drittletzte den inaktivierten Ambozeptor, der allein ebenfalls nicht hämolytisch wirken darf. Die Röhrchen kommen dann 1 Stunde bei 37°.

Der Titer des Serums wäre in diesem Falle also 1: 2000, d. h. 1 ccm der Serumverdünnung 1: 2000 hämolysiert 1 ccm 5% Hammelblutkörperchen bei Anwesenheit von 0,1 ccm Meerschweinchenkomplement. —

Nun ist die Dosis Meerschweinkomplement eine empirisch als brauchbar gefundene Menge. Für quantitative Bestimmungen muss aber auch noch das Komplement titriert werden. Es geschieht dies, indem man es abstuft und gegen die dreifach lösende Menge des hämolytischen Serums (Ambozeptor) prüft, in unserem Falle also gegen je 1 ccm einer Verdünnung 1:700.

Komplement (frisches Meerschweinserum)	**Ambozeptor** Kaninchen-Immunserum 1 ccm 1: 700	5% Hammelerythrozyten 1 ccm	Ausfall der Reaktion
0,1 (1 ccm 1: 10)	„	„	+++
0,09 (0,9 ccm 1: 10)	„	„	+++
0,08 (0,8 ccm 1: 10)	„	„	+++
0,07 (0,7 ccm 1: 10)	„	„	+++
0,06 (0,6 ccm 1: 10)	„	„	+++
0,05 (0,5 ccm 1: 10)	„	„	+++
0,04 (0,4 ccm 1: 10)	„	„	+++
0,03 (0,3 ccm 1: 10)	„	„	++
0,02 (0,2 ccm 1: 10)	„	„	+
0,01 (0,1 ccm 1: 10)	„	„	0
Kontrollen:			
0,1	—	„	
—	„	„	
—	—	„	

Die Röhrchen werden auf 5 ccm mit Kochsalzlösung aufgefüllt.

In diesem Falle würde also das Komplement in der Dosis 0,04 noch vollkommen lösen. Normalerweise löst es in der Dosis 0,05 fast immer.

2. Die spezifische Komplementbindungsreaktion.

Wesen und Bedeutung.

Die spezifische Komplementbindungsreaktion tritt dann ein, wenn man zwei Antikörpersysteme mit einander in Verbindung bringt, wenn man beispielsweise ein bakteriolytisches und hämolytisches System verbindet.

Die Reaktion ist von Bordet entdeckt worden. Bordet und Gengou erkannten schon den hohen diagnostischen Wert, der dieser Reaktion zukam. Sie erkannten, dass in manchen Fällen nur durch die Komplementbindungsmethode das Vorhandensein von spezifischen Ambozeptoren (Immunstoffen) nachgewiesen werden kann, wo andere serologische Methoden im Stiche lassen.

Trotzdem wurde die Reaktion lange nur zu interessanten wissenschaftlichen Feststellungen benutzt, bis sie endlich einerseits durch Neisser und Sachs, andererseits durch Wassermann und Bruck eine hohe praktische Bedeutung erlangte.

Es ist vielleicht am einfachsten, an der Hand des klassischen Versuches von Bordet das Wesen der Komplementbindungsreaktion zu erörtern.

Bordet machte sich in seinem Versuche drei verschiedene Mischungen:

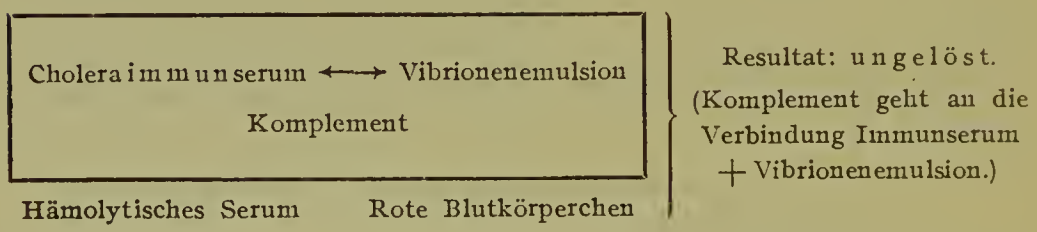
1. 0,5 ccm frisches Meerschweinchenserum (Komplement),
   0,5 ccm Cholera immunserum, auf 55° erhitzt, vom Kaninchen,
   0,5 ccm Choleravibrionenemulsion.
2. 0,5 ccm frisches Meerschweinchenserum (Komplement),
   0,5 ccm frisches normales Kaninchenserum, auf 55° erhitzt,
   0,5 ccm Choleravibrionenemulsion.
3. Wie sub 1, aber ohne Choleravibrionenemulsion.

Die Mischungen liess er eine Stunde in Kontakt. Dann fügte er zu jeder 0,2 ccm eines Kaninchenblutkörper lösenden, auf 55° erhitzten Serums, also einen Ambozeptor, und zwei Tropfen gewaschenen Kaninchenbluts.

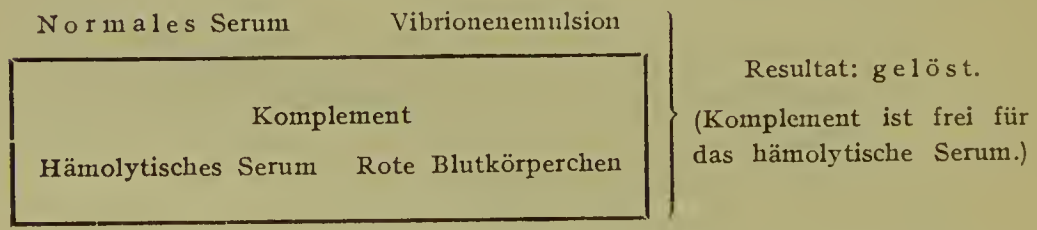
Es zeigte sich alsdann nach einiger Zeit, dass die roten Blutkörperchen in den Mischungen 2 und 3 vollkommen gelöst wurden, während sie in der ersten Mischung ungelöst blieben.

Die Erklärung dafür ist einfach. Wenn die Kaninchenblutkörperchen durch das inaktivierte hämolytische Serum gelöst werden sollten, so bedurften sie dazu eines Komplements. Das inaktivierte hämolytische Serum enthielt nur den Ambozeptor. Nun war aber Komplement in Gestalt von frischem Meerschweinchenserum vorhanden. Indessen konnte es nur in der zweiten und dritten Mischung benutzt werden. In der ersten Mischung dagegen steht es nicht mehr zur Verfügung. Hier ist das Komplement offenbar von der Verbindung Choleraimmunserum + Vibrionenemulsion in irgend einer Weise absorbiert. Dagegen zieht die Verbindung normales Kaninchenserum + Vibrionenemulsion das Komplement nicht an sich. Und deshalb kann es in diesem Falle zur Hämolyse der Blutkörperchen benutzt werden. — Das Choleraimmunserum ist eben spezifisch eingestellt auf die Vibrionen, es versucht auf diese zu wirken. Allein aber kann es das nicht, und so zieht es dann das nötige Komplement an sich. Das normale Kaninchenserum dagegen ist nicht spezifisch auf die Vibrionen eingestellt, es wirkt nicht auf sie, hat also auch gar keine Tendenz, das Komplement an sich zu ziehen. Ein Schema möge das veranschaulichen:

1.



2.



Zwei spezifisch aufeinander eingestellte Körper vermögen also Komplement an sich zu ziehen, zu binden. Diese Tatsache ist nun für die verschiedensten Gebiete nutzbar gemacht worden.

Bordet und Gengou hatten schon erkannt, dass auch gelöstes Eiweiss Immunkörper zu erzeugen vermag, die mit dem lytischen (verdauenden) Ambozeptor identisch sind. Nur konnten

sie durch das Phänomen der Lyse begreiflicherweise nicht nachgewiesen werden, da sie ja gegen schon gelöstes Eiweiss wirken. Sie sind dann später auch noch durch die Überempfindlichkeit nachgewiesen worden. Zur Zeit der Versuche Bordets und Gengous konnten sie aber nur durch die Komplementbindungsreaktion nachgewiesen werden.

Aufmerksam gemacht durch Versuche Moreschis haben dann Neisser und Sachs ihre Methoden zur Eiweissdifferenzierung ausgearbeitet. Sie konnten zeigen, dass es mit der Komplementbindungsmethode gelingt, durch ein spezifisches Serum Eiweiss in viel grösseren Verdünnungen zu identifizieren, als es mit der Präzipitationsmethode möglich ist.

Man hat sich dann lange darüber gestritten, ob die Komplementbindung eine verfeinerte Präzipitations- oder eine verfeinerte Ambozeptorreaktion sei, von der Ansicht ausgehend, dass die präzipitierenden Stoffe von den mit Komplement wirkenden Ambozeptorstoffen verschieden seien. Der Streit ist noch nicht ausgetragen, doch hat augenblicklich die Meinung die meisten Anhänger, dass die spezifische Reaktion an das Vorhandensein von dem mit Komplement wirkenden Immunkörper geknüpft sei, den wir auch durch die Lyse und durch die Opsoninreaktion nachweisen. Vielleicht ist ja aber dies nur ein Streit um des Kaisers Bart. — —

Wir sahen nun, dass man den bakterienauflösenden Immunkörper (Ambozeptor) nicht nur durch Vorbehandeln mit Bakterien, sondern auch mit Bakterienextrakten erzeugen kann. Will man diesen durch Extrakte erzeugten Immunkörper prüfen, so muss man ihn auf Bakterien wirken lassen, um das Phänomen der Bakteriolyse zu bekommen. Denn bringt man ihn mit den schon gelösten Extrakten zusammen, so ist „lytisch" nichts sichtbar. Mit der Komplementbindungsreaktion ist aber die Reaktion zwischen Immunkörper und Bakterienextrakt sichtbar zu machen, ebenso wie die Reaktion des eiweisslösenden Immunkörpers sichtbar zu machen ist. Diesen Gedankengang konsequent erkannt und weiter verfolgt zu haben, ist das Verdienst Wassermanns und Brucks.

Sie verwandten demnach statt der ursprünglich benutzten Bakterienaufschwemmungen Extrakte aus Bakterien, also gelöste Bakteriensubstanzen.

Und nun konnten sie zeigen, dass das Serum eines Typhuskranken mit Typhusbazillenextrakt eine Komplementbindung

gab. Die Versuchsanordnung ist immer wieder dieselbe: Das Krankenserum wird mit dem Typhusbazillenextrakte und frischem Meerschweinchenkomplemente zusammengemischt und einige Zeit bei 37° belassen. Dann wird ein inaktiviertes Hammelblutkörperchen lösendes Serum und Hammelblutkörperchen hinzugefügt. Dann tritt keine Auflösung der Blutkörperchen ein. Denn das Komplement ist durch die spezifisch aufeinander eingestellten Stoffe (Krankenserum + Bazillenextrakt) vorher gebunden. Ein normales Serum mit Typhusbazillenextrakt gibt keine Komplementbindung.

Daraus kann also eine Diagnose gestellt werden. Wenn ein Krankenserum mit einem Typhusbazillenextrakte eine Komplementbindung gibt, so ersieht man daraus, dass dies Serum spezifische, auf das Extrakt eingestellte Stoffe enthält, also der Patient an einer Infektion durch den Bazillus leidet, aus dem das Extrakt hergestellt ist.

Man kann hier auch einen umgekehrten Weg einschlagen. Man kann auch von tierischem Immunserum ausgehen. Gibt ein solches Immunserum, das beispielsweise auf Meningokokken eingestellt ist, mit einer menschlichen Flüssigkeit eine Komplementbindung, so ist dadurch in dieser Flüssigkeit gelöste Meningokokkensubstanz nachgewiesen. — —

Diese umständliche, aber elegante Methode haben dann Wassermann und Bruck auch bei der Tuberkulose angewandt. Sie mischten Tuberkulin mit Extrakten aus tuberkulösen Organen. Dabei sollte Komplementbindung eintreten, während eine solche ausblieb beim Mischen von Tuberkulin und Extrakten aus normalen Organen. Somit wollten sie also in den tuberkulösen Organen Antituberkulin nachgewiesen haben.

Ebenso mischten sie Tuberkulin (= Bazillenextrakt) und Serum von tuberkulösen und gesunden Menschen. Dabei trat in beiden Fällen keine Komplementbindung ein. Erst wenn die Tuberkulösen mit Tuberkelbazillenpräparaten behandelt wurden, gab ihr Serum mit Tuberkulin eine Komplementbindung. Dadurch sollte nach ihrer Ansicht festgestellt sein, dass die Patienten unter dem Einflusse der spezifischen Behandlung Antituberkelbazillenstoffe gebildet hätten.

Die aus diesen Versuchen gezogenen Schlussfolgerungen haben sich nicht bestätigt. Es ist daraus auch eine Theorie der Tuberkulinwirkung abgeleitet worden.

Was die Reaktion bei Tuberkulose betrifft, so konnte ich mit Hössli erst kürzlich zeigen, dass die Tuberkulinkomplementbindung in zwei Klassen zu teilen ist:

1. Die positive Reaktion bei **mit** Tuberkulin vorbehandelten Leuten setzt sich zusammen aus einer spezifischen und einer nichtspezifischen Komponente.

2. Die positive Reaktion bei **nicht** mit Tuberkulin behandelten ist lediglich auf Rechnung einer spezifischen Komponente zu setzen.

Bei Erwachsenen ist die Tuberkulinkomplementbindung unabhängig von einer Tuberkulinbehandlung, bei Kindern tritt sie nur nach Tuberkulinbehandlung ein. Sie tritt nur ein bei Personen, die mit dem Tuberkulosevirus einmal in Berührung gekommen sind.

Die gewöhnliche Komplementbindung mit Tuberkelbazillen tritt etwa nur in 15—25% auf. Auch wenn man gelöste Tuberkelbazillen nimmt, die durch die von Deycke und mir angegebenen Methoden gelöst sind, wird die Reaktion nicht häufiger. Ich habe jüngst auch mit dem Fettgemisch der Tuberkelbazillen, das keine Spur Eiweiss enthält, spezifische Komplementbindung bekommen. Darauf komme ich später noch zurück.

Ich fand ferner mit Hössli durch die Komplementbindungsreaktion, dass der Tuberkelbazillus eine seiner spezifischen Substanzen gemeinsam hat mit seinen harmlosen Verwandten aus der Reihe der säurefesten Bakterien. (Vergl. Much und Hössli: Tuberkulosestudien. Brauers Beiträge.) — —

Die spezifische Komplementbindungsmethode ist für die wissenschaftliche Forschung ausserordentlich wichtig geworden. Praktisch dagegen hat sie weder für die Tuberkulose noch für die anderen Infektionskrankheiten eine grosse Bedeutung gewonnen.

Ihre praktische Anwendung erstreckt sich bisher auf folgende Gebiete:

1. Die Eiweissdifferenzierung nach Neisser und Sachs.
2. Die Diagnose auf Echinokokkenerkrankung.

Sie kann aber auch, wenn andere Methoden versagen, einmal zur Diagnose bakterieller Krankheiten benutzt werden.

Technik.

1. Die Eiweissdifferenzierung.

Sie ist eine Ergänzung der Präzipitationsreaktion. Man kann dadurch noch Eiweiss nachweisen, wo die Präzipitationsreaktion versagt. Praktisch ist sie also teils eine Kontrolle, teils eine Ergänzung der Präzipitation. Sie soll hier nur kurz angedeutet werden.

Das Komplement (frisches Meerschweinchenserum) wird vorher gegen die doppelt lösende Dosis des hämolytischen Serums austitriert. Das hämolytische Serum stammt von Kaninchen, die mit Rindererythrozyten vorbehandelt wurden. Das Komplement wird in der 1½—2fach lösenden Dosis angewandt.

Alsdann wird das Antiserum, beispielsweise das gegen Menschenblut gerichtete Serum, austitriert, und zwar gegenüber je 0,0001 ccm Menschenserum. Dabei zeigt sich meist wieder ein Optimum, indem das Serum in den konzentrierteren Dosen (0,1) meist nur schlechte Komplementbindung gibt. Diese tritt erst in bestimmten Verdünnungen ein. Findet man beispielsweise, dass 0,02 Antiserum gerade noch eine positive Reaktion mit 0,0001 ccm Menschenserum gibt, so verwendet man das 1½ bis 2fache dieser Dosis, also etwa 0,03—0,04 ccm Antiserum.

Nun wird diese gefundene Testdosis geprüft gegen fallende Mengen des Menschenserums. Wir finden dabei beispielsweise, dass 0,00001 ccm Menschenserum noch mit der Testdosis eine positive Reaktion geben.

Alsdann kommt der Hauptversuch mit dem Extrakte aus dem zu untersuchenden Blutflecken. Eine Kontrollreihe überzeugt uns, dass das Extrakt nicht allein — ohne Antiserum — eine Hemmung der Hämolyse gibt. Es wird in absteigenden Dosen geprüft. Etwa so:

0,1	ccm	Extrakt	+	Komplement	0,1	+	Antiserum 0,03
0,05	,,	,,		,,			,,
0,02	,,	,,		,,			,,
0,01	,,	,,		,,			,,
0,005	,,	,,		,,			,,
0,002	,,	,,		,,			,,
0,0001	,,	,,		,,			,,

Die Mischungen kommen 1 Stunde bei 37°. Dann wird der hämolytische Ambozeptor + 5% gew. Rinderblut hinzugefügt. Findet man beispielsweise, dass 0,01 ccm des Extraktes noch mit der

Testdosis des Antiserums eine Komplementbindung gibt, so kann man die Diagnose auf Menscheneiweiss stellen. Das Extrakt kann man sich wieder durch die Kochprobe auf etwa 1:1000 einstellen wie bei der Präzipitationsreaktion.

2. Die Echinokokkendiagnose

schliesst sich eng an die Technik der Luesreaktion an und soll deshalb im Anschlusse an sie besprochen werden.

3. Die Diagnose bakterieller Erkrankungen.

Im wesentlichen unterscheidet sie sich nicht von der Luesreaktion. Das Prinzip soll hier kurz besprochen werden, dann können wir bei der Beschreibung der Luesreaktion darauf verweisen. Will ich beispielsweise das Serum eines Typhusverdächtigen auf spezifische Stoffe untersuchen, so habe ich dazu 5 Reagentien nötig.

1. Menschensera (½ St. erhitzt auf 56°).
2. Extrakt von Typhusbazillen.
3. Komplement (0,1 ccm frisches Meerschweinserum).
4. Hämolytischer Ambozeptor (1 ccm des dreifachen der lösenden Minimaldosis).
5. 5% Hammelerythrozyten (1 ccm).

Ein wichtiger Vorversuch ist die Auswertung des Extraktes. Das Extrakt wird beispielsweise hergestellt durch Verreiben der Typhusbazillen in 1 proz. Dimethylaminlösung (24 St. bei 56°). Dann prüfe ich das Bazillenextrakt auf Selbsthemmung. Das geschieht in der Weise, dass ich es in fallenden Mengen mit Komplement zusammenbringe.

1.	0,1 ccm	Bazillenextrakt	+	Komplement (0,1 ccm)
2.	0,2 „	„		„
3.	0,3 „	„		„
4.	0,4 „	„		„
5.	0,5 „	„		„
6.	0,6 „	„		„
7.	0,7 „	„		„

Die Röhrchen werden auf 3 ccm aufgefüllt und 1 St. bei 37° gelassen. Dann wird hämolytisches Serum und die dazu gehörigen Hammelerythrozyten hinzugefügt. Ich finde dann beispielsweise folgendes Ergebnis:

1.	+++	5.	+
2.	+++	6.	0
3.	+++	7.	0
4.	+++		

0,4 ccm des Extraktes ist also die Dosis, die die Hämolyse noch nicht hemmt. 0,5 ccm vermag schon für sich allein Komplement zu binden. Alle derartigen Extrakte und Emulsionen vermögen schon für sich allein Komplement zu binden. Es ist deshalb sehr wichtig, die grösste Dosis festzustellen, die noch kein Komplement zu binden imstande ist. Von dieser Dosis benutzt man dann für den Hauptversuch die Hälfte. In unserem Falle wäre dies 0,2 ccm.

Die Menschensera benutzt man in den Dosen von 0,1 und 0,2 ccm. Man überzeugt sich gleichzeitig, dass die doppelte Dosis der mit Extrakt gemischten Menge nicht für sich allein Komplement bindet.

Ein derartiger Versuch würde sich dann folgendermassen darstellen:

		+ Komplement	Typhusbazillen-Extrakt	1 Stunde bei 37°	1 ccm + hämol. Ambozeptor 1:500	+ 1 ccm 5% Hammelerythrozyten	Resultat
1. Fragl. Serum	0,1	0,1	Extrakt 0,2				0
2. Fragl. Serum	0,2	„	„		„	„	0
3. Fragl. Serum	0,4	„	—		„	„	+++
4. Normalserum	0,1	„	0,2		„	„	+++
5. Normalserum	0,2	„	„		„	„	+++
6. Normalserum	0,4	„	—		„	„	+++
7. Sicher. Typhusserum	0,1	„	0,2		„	„	0
8. „	0,2	„	„		„	„	0
9. „	0,4	„	—		„	„	+++
10. —		„	0,4		„	„	+++
11. —		„	—		„	„	+++
12. —		—	—		„	„	0

0 = keine Hämolyse.
+++ = vollkommene Hämolyse.

3. Die unspezifische Komplementbindungsreaktion (Wassermannsche Reaktion).

Wesen und Bedeutung.

Der Wassermannschen Reaktion ist es eigenartig ergangen. Die theoretischen Grundlagen haben sich als durchaus irrig erwiesen, aber der praktischen Verwertbarkeit hat das gar nichts geschadet.

Da die Syphilisspirochäten nicht in Reinkultur erhältlich sind, so gingen Wassermann und Bruck von dem Gedanken aus, ein Organ, worin sich zahlreiche Spirochäten befinden, etwa die Leber eines luischen Fötus, sozusagen als Reinkultur zu benutzen und daraus ein Extrakt herzustellen. Ein solches wässeriges Extrakt mit Luikerserum zusammengebracht, sollte dann eine Komplementbindung geben, ebenso wie ein Typhusbazillenextrakt mit Typhuskrankenserum eine Komplementbindung gibt.

Nun, die Komplementbindung trat ein, aber aus ganz anderen Ursachen, als sie bei der Mischung Typhuskrankenserum + Typhusbazillen eintritt.

Es zeigte sich nämlich, dass das Extrakt garnicht wässerig zu sein braucht, sondern dass die Komplementbindung ebensogut mit alkoholischen Extrakten zu erzielen ist. In den Alkoholextrakt gehen nun aber nur Lipoidstoffe über.

Allerdings gibt es auch spezifische Lipoidreaktionen, wie beispielsweise gegenüber den Lipoiden der Tuberkelbazillen. Man konnte also annehmen, dass ein spezifischer Lipoidstoff aus den Spirochäten extrahiert sei.

Aber diese Annahme trifft nicht zu Alles was man zu ihrer Stützung angeführt hat, ist illusorisch und kommt auf Haarspaltereien hinaus. Denn es zeigte sich, dass ein brauchbares Extrakt garnicht aus einem spirochätenhaltigen Organe hergestellt zu werden braucht. Man kann beispielsweise ebensogut normale Menschenherzen dazu benutzen. Aber nicht nur mit Menschenherzen, sondern auch mit Meerschweinherzen geht die Reaktion. Es eignet sich nicht jedes Menschenherz, aber auch nicht jede luische Leber eignet sich. Hat man aber ein brauchbares Menschenherzextrakt, so können die damit erhaltenen Resultate oft sogar noch besser sein, als die mit Leberextrakt erhaltenen. Von dieser Tatsache habe ich mich in ausgedehnten Vergleichsreihen überzeugen können.

Es wird also aus den Organen ein durchaus unspezifischer Stoff extrahiert, der zu der Zellsubstanz des Syphiliserregers keine Beziehungen hat. Als man danach suchte, diesen Stoff näher zu charakterisieren, fand man, dass bestimmte chemische Körper ebenfalls mit Syphilitikerserum eine Komplementbindung geben können. So z. B. gallensaure Salze, Lezithin, Seife. Diese mehr oder weniger gut charakterisierten Stoffe haben aber das Organlipoidextrakt nicht zu ersetzen vermocht, da ihre Wirkung unsicherer ist.

Die Reaktion beruht also auf dem Zusammentreten eines im Luikerserum vorhandenen Stoffes mit im Organextrakte vorhandenen Lipoidstoffen. Es ist keine Reaktion, die durch das Zusammentreten bestimmt charakterisierter Stoffe zustande kommt, wie bei Typhusbazillen + Typhusserum. Sondern wir haben eine unspezifische Reaktion von Stoff X + Stoff Y.

Es fragte sich nun, ob Stoff X nicht auch noch bei anderen Krankheiten im Serum vorhanden sein und mit dem Organlipoide (Y) eine Komplementbindung geben könne. Diese Frage aufzuwerfen lag nahe, da ja Y unspezifisch ist und es folglich unwahrscheinlich war, dass das mit Y zusammenwirkende X spezifisch sei.

Es zeigte sich nun in der Tat, dass bei Frambösie, Lepra, Malaria und Scharlach die Reaktion positiv sein kann. Auch bei Tumoren ist sie bisweilen positiv. Ich selbst fand zuerst mit Eichelberg das Vorkommen der Reaktion bei Malaria und Scharlach. Die Befunde bei Malaria hat man unumwunden zugegeben. Gegen die Scharlachbefunde hat man anfänglich Himmel und Hölle in Bewegung gesetzt. Allmählich mehrten sich aber bestätigende Angaben. Als ich Scharlachsera von hier nach Breslau zu Bruck, dem Miterfinder der Methode, sandte, und dort die Reaktion an diesen Seris durchaus positiv gefunden wurde, glaubte ich die Sache ein für allemal erledigt. Manche Fanatiker können sich aber noch jetzt nicht mit dem Faktum abfinden. Die Frage ist mir aber nicht wichtig genug, als dass ich mich an dieser Stelle mit ihnen auseinandersetzen möchte. Ich will nur erwähnen, dass sich die Reaktion nur kurze Zeit im Scharlachkrankenblute findet.

Es fragt sich nun: Wie kommt die Reaktion zustande, da sie doch keine spezifische Reaktion ist?

Zur Erklärung eignen sich bisher zwei Ansichten, von denen sie die eine auf eine unspezifische Präzipitation, die andere auf eine Ambozeptorwirkung zurückführt.

Ich selbst habe mich schon frühzeitig im Wesentlichen dem Standpunkte von Elias, Neubauer, Porges und Salomon angeschlossen. Diese Autoren fassen die Reaktion auf als eine unspezifische kolloidale Fällungsreaktion. Dass Kolloide, die miteinander eine Fällung geben, Komplement binden können, ist bekannt. Man kann sich demnach den Vorgang bei der Luesreaktion so vorstellen, dass gewisse lipoidartige Kolloide des Extraktes mit den Globulinen des Serums eine Fällung geben. Diese Globuline haben im Luesserum (und im Serum der anderen positiv reagierenden Krankheiten) eine grössere Labilität und verursachen dadurch eine grössere Fällungszone. Bei der Fällung wird das Komplement gebunden.

Ist diese Ansicht richtig, so hätte die Reaktion mit der Immunitätswissenschaft sensu strictiori nichts zu tun. Die andere erwähnenswerte Auffassung (Weil und Braun) löst diesen Zusammenhang mit der Immunitätslehre nicht. Danach wäre die Reaktion durch Immunkörper hervorgerufen, nur dass diese Immunkörper nicht durch spezifische Spirochäten bestandteile, sondern durch eigene Körperzellenbestandteile hervorgerufen würden. Man könnte sich die Sache so vorstellen, dass unter dem Einflusse des Syphilisvirus Körperzellenbestandteile in den Kreislauf gelangen, die normalerweise nicht in ihm vorhanden sind. So könnten beispielsweise Leberzellenbestandteile ins Blut gelangen. Und gegen diese, im Kreislaufe fremde Organbestandteile werden nun Antikörper gebildet. Diese Antikörper geben dann mit Organextrakten, in denen die wesentlichen Bestandteile derartiger Körperzellen enthalten sind, eine spezifische Komplementbindung. Diese Komplementbindung ist spezifisch, sofern es sich dabei um den Nachweis echter Antikörper handelt (Ambozeptoren), sie ist aber nicht spezifisch für Lues, denn die Antikörper sind nicht durch Spirochätenbestandteile hervorgerufen. Bei anderen Krankheiten, wo ebenfalls Körperzellenbestandteile ins Blut übergehen, werden deshalb ebenfalls diese Antikörper gegen Körperzellenbestandteile gefunden werden können, wie das ja auch tatsächlich der Fall ist.

Für diese Ansicht konnten erst neuerdings aus dem Prager Institute gewichtige experimentelle Stützpunkte gebracht werden. Andererseits aber wurden auch einige Beobachtungen gemacht, die die Präzipitationstheorie stützen konnten. So konnte Jacobsthal die Fällung im Ultramikroskope sehen, was von Bruck bestätigt, von anderen Autoren bestritten wurde. Auch Bruck kommt neuerdings zu dem Schlusse, dass die Reaktion ein chemisch-

physikalischer Vorgang sei, bei dem es zu einer Komplementadsorption komme. Bei der Lues träten Substanzen aus den Organen in das Blutserum über, die mit identischen oder nahe verwandten Substanzen eines Organextraktes eine Fällung gäben. Daneben käme die viel weniger bedeutsame spezifische Komponente in Betracht.

Die ausserordentlich zuverlässigen Arbeiten aus Weils Schule bestätigen diese Auffassung als reine Präzipitation nicht ganz. Vielleicht liegt die Sache so, dass beide Annahmen zu Recht bestehen. Dann setzt sich die Reaktion zusammen aus zwei Komponenten. Die eine ist ein Präzipitationsvorgang zwischen Körperzellenbestandteilen des Serums und ähnlichen Bestandteilen der Extrakte. Die andere ist hervorgerufen durch Antikörper, die sich im Serum gegen die Körperzellenbestandteile gebildet haben. Die erste ist unspezifisch, die zweite ist spezifisch für den Übertritt von Körperzellenbestandteilen ins Blut, aber nicht spezifisch für Spirochätenmaterial. Jede dieser Komponenten könnte für sich allein eine Komplementbindung machen.

Wir kommen zur klinischen Bedeutung. Diese ist ausserordentlich gross für die Diagnose der Syphilis. Denn obwohl es sich um eine unspezifische Reaktion handelt, hat sich doch durch die Erfahrung herausgestellt, dass sie für die Diagnose Syphilis in hervorragendem Masse brauchbar geworden ist. Denn die anderen Krankheiten, wo sie positiv sein kann, stören diese diagnostische Verwertung kaum. Frambösie kommt für unsere Breiten nicht in Betracht. Lepra ist klinisch leicht von Lues zu trennen, ebenso Malaria. Bei Malaria scheint die Reaktion auch immer nur im Fieberstadium positiv zu sein, wodurch eine solche leicht von einer Luesreaktion unterschieden werden könnte. Und beim Scharlach liegen die Verhältnisse so, dass die Reaktion immer nur sehr kurze Zeit während der Erkrankung positiv ist. Sie klingt ebenso schnell ab, wie sie entsteht. Mit dem Überstehen des Scharlach verschwinden auch die reaktiven Körper aus dem Blute, in dem sie überhaupt nur kurze Zeit vorhanden waren.

So ist denn auch eine positive Reaktion bei richtiger Ausschliessung aller in Betracht kommenden differentialdiagnostischen Faktoren für die Syphilisdiagnose von grosser Bedeutung geworden. Allein aus der Serumreaktion eine Syphilis diagnostizieren kann man zwar nicht, aber ich selbst habe ihre Brauchbarkeit an einem viel zu grossen Materiale erprobt, als dass ich nicht unbedingt für ihren Wert einträte. Diesen Wert bekommt

die Methode indessen erst dann, wenn sie mit der klinischen Beobachtung Hand in Hand geht, d. h. wenn die Klinik die Serumreaktion und die Serumreaktion die Klinik kontrolliert.

Es kann nicht im Rahmen dieses Buches liegen, eingehender auf die Gebiete einzugehen, für die die Reaktion wichtig geworden ist. Jeder, der sie anwendet, überzeugt sich bald von ihrer Brauchbarkeit. Auf einiges nur will ich kurz hinweisen. So konnte erkannt werden, dass die Kinder luischer Eltern von der Mutter her syphilitisch sind. Die Mütter sind keineswegs immun, sondern syphilitisch. — Durch Untersuchungen ganzer Familien konnte oft noch ein Zusammenhang der Lues mit Nerven- und Geistesstörungen nachgewiesen werden, den man früher nur ahnen konnte. — Starkpositive Reaktionen im Liquor cerebrospinalis sprechen fast ausnahmslos für Paralyse; schwache für Tabes und ganz schwache für Lues cerebrospinalis. Darüber im technischen Teile noch einige Worte. Bei Gefässerkrankungen ist die Reaktion in hohem Masse positiv (Aneurysma, Aortitis, Arteriosklerose, Aorteninsuffizienz). — Auch bei paroxysmaler Hämoglobinurie ist die Reaktion fast stets positiv. — Für die Ammenuntersuchung, die gerichtliche Medizin, überhaupt für alle Fälle, wo Luesverdacht vorliegt und Lues geleugnet wird, leistet die Reaktion grosse Dienste. — Einen Ehekonsens von ihr abhängig zu machen, ist dagegen nicht angängig. Hier hat der Kliniker das letzte Wort, und nicht die Reaktion. Ebenso wenig soll man in Fällen von Lebensversicherung bei zugestandener Lues die Versicherungssummen abhängig machen von dem positiven oder negativen Ausfalle der Reaktion. Für die Lebensversicherung kommt die Reaktion nur dann in Frage, wenn Lues geleugnet wird und man mit ihrer Hilfe lediglich eine luische Infektion feststellen will.

Wie alle Immunitätsreaktionen, so bedeutet auch diese Reaktion vor allem und in erster Linie nichts anderes als ein diagnostisches Hilfsmittel für den Kliniker.

Die Häufigkeit der Reaktion ist in den einzelnen Stadien verschieden, je nach dem Auftreten florider Symptome. Sie beginnt etwa 5 Wochen nach der Infektion, und ist fast in 100% bei dem Bestehen florider Symptome positiv. Sie ist ferner positiv bei Paralyse im Serum wie im Liquor. Bei Tabes ist sie im Serum nicht ganz so oft positiv wie bei Paralyse. Im Liquor dagegen ist sie auch bei Tabes in fast 100% positiv, man darf dann aber nicht nach der gewöhnlichen Methode,

sondern muss nach der bei mir von Hauptmann erweiterten Methode prüfen. Die Reaktionskörper sind bei Tabes ebenso häufig da, nur sind sie in geringerer Menge als bei Paralyse vorhanden. Es ist also lediglich ein quantitativer Unterschied. Fast 100% positive Reaktionen fanden wir auch bei Aortenaffektionen, obwohl der eigentliche Entzündungsprozess schon längst abgelaufen war. Auch die Lues hereditaria gibt einen sehr hohen Prozentsatz positiver Reaktionen.

Anders verhält sich die Zeit, wo die Lues keine festen Erscheinungen macht. Man sollte bei einer Statistik überhaupt nicht die einzelnen Stadien zusammenstellen, sondern mehr auf symptomlose und nicht symptomlose Zeiten achten. In den symptomlosen Zeiten kommt es sehr darauf an, wie der Körper mit dem Luesvirus fertig geworden ist. In den besser situierten Ständen findet man in dieser Zeit viel häufiger negative Reaktionen, als bei den sozial schlecht gestellten Kreisen. Möglich dass das mit besserer Behandlung zusammenhängt, möglich aber auch, dass es einfach durch die bessere Ernährung und die geringeren körperlichen Strapazen der gut situierten Stände verursacht wird. Eine brauchbare Allgemeinstatistik über die symptomlose Zeit kann deshalb nicht gegeben werden. Mir selbst sind etwa 9000 Fälle mit Wassermannschen Reaktionen durch die Finger gegangen. Aber gerade daraus kann ich mir ein Urteil bilden, wie wenig einheitlich das Verhalten in der sogenannten „Latenz" ist. Man findet, wenn man alles zusammenwirft, etwa 50% positive Reaktionen.

Im Liquor kann zuweilen die Reaktion stärker sein, als im Serum.

Alles in allem werden wir aber immer wieder daran denken müssen, dass die Reaktion keine Symptomreaktion, sondern eine Konstitutionsreaktion ist. Das heisst: Finden wir bei einem luesverdächtigen klinischen Symptome die Reaktion positiv, so besagt dieser Befund nicht, dass das bestehende Symptom mit Sicherheit auf Lues zurückgeführt werden muss, sondern lediglich, dass der Körper irgend einmal eine Infektion mit Luesvirus durchgemacht hat. Die serologische Feststellung gibt ein Urteil über den Allgemeinzustand. Sache des Klinikers ist es, dies allgemeine Urteil für die Beurteilung des bestimmten Symptomes eventuell heranzuziehen.

Was die Beurteilung einer negativen Reaktion betrifft, so war man darin von vornherein sehr vorsichtig. Ich halte auch jetzt noch diese Vorsicht für geboten. Denn eine negative Reaktion spricht durchaus nicht dafür, dass der Betreffende niemals luesinfiziert war.

Verwertbar ist die negative Reaktion nur dann, wenn bei einem Patienten eine vorher positive Reaktion in eine negative umschlägt. Wir wissen alsdann zum mindesten, dass Umänderungen in dem Organismus vor sich gegangen sind.

Wir haben nun noch kurz den Einfluss, den die Behandlung auf die Reaktion ausübt, zu betrachten.

Dieser Einfluss ist verschieden, je nach dem Stadium der Lues. Im Anfangsstadium kann durch eine Quecksilberkur die anfangs positive Reaktion negativ werden. Sie wird aber dann nach einiger Zeit meistens wieder positiv. Auch die Einspritzung von Ehrlichs 606 kann die Reaktion in diesem Stadium negativ machen. Das Negativwerden der Reaktion tritt aber erst frühestens 14 Tage nach der Einspritzung von 606 ein. Nach 4 Wochen ist die Prozentzahl der negativ gewordenen Reaktionen noch recht gering. Nach 6—8 Wochen wird sie schon etwas grösser. Ich habe die Reaktion nach diesem Zeitraume bei 214 Fällen in 15% zurückgehen sehen. Es wird darauf ankommen, noch längere Zeit nach der Injektion zu prüfen. Ob die Reaktion später wieder positiv werden kann, nachdem sie negativ geworden war, muss ebenfalls abgewartet werden.

Im Tertiärstadium ist eine positive Reaktion weniger durch Quecksilber, aber sehr stark durch Jod zu beeinflussen. Manchmal wird die Reaktion schon 14 Tage nach einer forzierten Jodkur negativ. Meistens dauert es aber etwas länger. Die Reaktion kann dann jahrelang negativ bleiben. Durch das Präparat 606 wird in diesem Stadium die Reaktion nach 6—8 Wochen nur in geringem Prozentsatze günstig beeinflusst. Doch kann man diese Tatsache noch nicht wissenschaftlich verwenden, da wir erst eine grössere Zahl von Prüfungsergebnissen über längere Zeit post injectionem ausgeführten Reaktionen abwarten müssen.

Durch forzierte Jodkuren kann man selbst bei Tabikern die Reaktion im Blute negativ machen, ohne dass die Tabes als solche beeinflusst wird.

Will man sich über die Wirkung einer Jod- oder Quecksilberkur orientieren, so soll man das Blut nicht nur sofort

nach Beendigung der Kur, sondern vor allem mehrere Monate danach prüfen.

Wenn man nun die Tatsache, dass die floride Lues fast immer positiv reagiert, zusammenbringt mit der anderen Tatsache, dass auch die Paralyse und Aortenerkrankungen fast immer und die Tabes in einem hohen Prozentsatze positiv reagieren, so lag nichts näher, als der Kombinationsschluss: man muss die Lues so lange behandeln, bis die Reaktion im Blute dauernd negativ bleibt.

Dieser Gedanke einer therapeutischen Verwertung lag zu nahe, als dass er nicht von vielen Autoren aufgegriffen wäre.

Man sagte sich: Die positive Reaktion ist ein Zeichen dafür, dass noch wirksames Luesvirus im Körper vorhanden ist.

Ich persönlich konnte von vornherein zu diesem schon kurz nach der Entdeckung der Reaktion proklamierten Standpunkte keine rechte Fühlung gewinnen. Und zwar aus zweierlei Gründen. Ich sah, dass Leute in hohem Alter eine positive Reaktion gaben, ohne nach ihrem Tode, der an interkurrenten Krankheiten erfolgte, irgend eine Spur von bedrohlichen luischen Veränderungen zu zeigen. Diese alten Leute hatten also von ihrer Lues bis ins hohe Alter trotz der positiven Reaktion keine Beschwerden gehabt. Und andererseits sagte ich mir, dass erst eine lange Beobachtungszeit vergehen muss, ehe man sagen kann, ob nach jahrelang negativer Reaktion sich nicht später doch eine Paralyse oder Tabes entwickeln könne.

Auch von anderen Seiten ist darauf hingewiesen, dass eine wissenschaftliche Begründung des therapeutischen Programms unter Zugrundelegung der Reaktion noch ausstehe. Zeigt die positive Reaktion wirklich immer luisches Virus an? Das weiss man noch nicht. Praktisch fällt es ja auch beispielsweise keinem ein, einen Ehekonsens bei positiver Reaktion zu verweigern, wenn der Betreffende klinisch schon jahrelang frei von Erscheinungen war.

Ich meine, man darf einen solchen Standpunkt nicht als ein unfehlbares Dogma proklamieren. Aber man soll in der Stille jahrelang ruhig danach handeln, als wäre dies der richtige Weg. Denn um über Fragen bei einer chronischen und dabei so komplizierten Krankheit, wie der Syphilis, urteilen zu können, brauchen wir Zeit.

Die Bedeutung der Luesreaktion auf diagnostischem Gebiete ist so gut. Warum soll man sie durch verfrühte Dogmen auf therapeutischem Gebiete diskreditieren?

Allerdings muss soviel zugegeben werden: Wenn man Lues hat, wird einem eine negative Reaktion angenehmer, als eine positive sein. Doch dürfte man diesen Standpunkt nicht mehr einnehmen, wenn man annimmt, dass wirkliche spezifische Luesantikörper durch die Reaktion nachgewiesen werden. Denn dann könnte es sogar nachteilig sein, diese aus dem Körper zu entfernen. Nun handelt es sich bei der Reaktion allerdings um einen anderen Mechanismus. Und so wäre es immerhin möglich, dass die Erfüllung des Wunsches, positive Reaktion in negative zu verwandeln, nicht nur ein subjektives, sondern ein objektives Beruhigungsmittel sein wird. Aber Vorschriften lassen sich einstweilen noch nicht geben. Indessen wird der Gedanke auf seine Richtigkeit weiter zu prüfen sein. Die Zeit, „juge nécessaire et infaillible de toutes les productions de la science (Pasteur)" wird lehren, ob er richtig war.

Das eben Gesagte hat auch seine Gültigkeit für die Verwendung der Reaktion als Prognostikum. Mit Sicherheit ist die Reaktion prognostisch nur bei unklaren Anfangsstadien der Paralyse und Tabes im Liquor zu verwerten. Ist die Reaktion sehr stark positiv, so handelt es sich um beginnende Paralyse; ist sie schwach positiv, so kann es Tabes oder Paralyse werden. Bei ausgesprochenen klinischen Symptomen braucht man ja unglücklicherweise bei diesen Krankheiten keine Prognose mehr.

Wie eine positive Reaktion sonst prognostisch zu beurteilen ist, das müssen wir ebenfalls erst abwarten. Wir müssen sehen, ob bei gleichsinniger klinischer Behandlung die positiv Reagierenden für die gefährlichen Nachkrankheiten mehr disponiert sind, als die negativ Reagierenden.

Ob eine negative Reaktion bei einem Luiker ohne weiteres als günstig anzusprechen ist, können wir nicht sagen, solange wir wissen, dass eine durch eine Kur oder sonstwie negativ gewordene Reaktion wieder positiv werden kann.

Technik.

Zur Reaktion sind 5 Reagentien nötig:

1. Sera.
2. Extrakt.
3. Komplement.
4. Hämolytisches Serum.
5. 5% gewaschene Hammelerythrozyten.

ad. 1. Die Sera werden durch ½stündiges Erhitzen auf 56° im Wasserbade des Komplements beraubt.

ad. 3. Das Komplement wird von Meerschweinchen genommen. Man verwendet es in den Dosen 0,1 oder 0,05 (s. Hämolyse).

ad. 4. und 5. Das hämolytische Serum wird in der dreifach lösenden Dosis verwandt. (Austitrierung des Ambozeptors siehe unter Hämolyse.) Der hämolytische Ambozeptor muss vor jedem Versuche auf die zu benutzende 5 proz. Hammelerythrozytenaufschwemmung eingestellt werden.

ad. 2. Das schwierigste ist die Herstellung des Extraktes. Als solches kann man entweder ein wässeriges Extrakt aus Lebern luischer Föten oder ein alkoholisches aus Menschenherzen benutzen.

Weder bekommt man immer ein brauchbares wässeriges Extrakt aus luischen Lebern, noch immer ein gutes alkoholisches aus Menschenherzen. Sind aber die Extrakte wirklich brauchbar, so steht das alkoholische Extrakt aus Menschenherzen dem wässerigen aus luischen Lebern in keiner Weise nach. Ich überschaue wirklich ein zu grosses Material, um das nicht mit Sicherheit behaupten zu können.

a) Das Leberextrakt wird neuerdings so hergestellt: Die Leber wird mit der 4fachen Menge Karbolkochsalzlösung verrieben und dann 1—2 Tage im Schüttelapparate geschüttelt. Nachdem die Verreibung durch ein Gazefilter gegossen ist, ist das Extrakt gebrauchsfertig. Es wird dann so geprüft, dass fallende Mengen von 0,2 bis 0,0125 geprüft werden gegen ein syphilitisches Serum, das mit brauchbaren Extrakten positiv reagiert. Ebenso wird es geprüft gegen ein Normalserum. Von der Seris verwendet man 0,2 ccm und 0,1 ccm Komplement, oder 0,1 ccm Serum und 0,05 ccm Komplement. Von dem Extrakte wird dann die Dosis genommen, die mit Luesserum vollkommen positiv reagiert und von der die doppelte Dosis weder allein noch mit normalem Serum eine Komplementbindung gibt.

Nehmen wir an, in unserem Falle sei das 0,04 ccm, so wird diese Dosis nun in einer grossen Vergleichsreihe von mindestens 50 positiv reagierenden Seris und ebensoviel negativ reagierenden zugleich mit einem bewährten alten Extrakte geprüft. Reagiert es in allen Fällen florider Syphilis ebenso wie das brauchbare Extrakt, so ist es selbst auch brauchbar. Versagt es in einigen Fällen,

so wird die Extraktdosis variiert. Nutzt auch das Variieren nichts, so wird das Extrakt verworfen.

b) Das alkoholische Extrakt wird nach ähnlichen Prinzipien hergestellt. Es wird ein Menschenherz im Verhältnisse 1 : 4 mit Alkohol abs. verrieben und 24 St. geschüttelt. Dann bleibt das Alkoholextrakt mit dem Organbrei ständig in Verbindung. Es setzt sich als klare Flüssigkeit über dem Organbrei ab. Durch längeres Stehen wird das Extrakt oft wirksamer. Die klare Flüssigkeit wird für jeden Versuch von dem Organbrei abpipettiert. Sie wird zuerst auf ihr Vermögen, selbst Komplement zu binden, geprüft.

Versuchsprotokoll:

0,1	ccm	Extrakt	+ 0,1	ccm	Komplement
0,2	„	„	„	„	
0,3	„	„	„	„	
0,4	„	„	„	„	
0,5	„	„	„	„	
0,6	„	„	„	„	

Die Röhrchen werden auf 3 ccm aufgefüllt und kommen auf 1 St. bei 37°. Dann wird hämolytisches Serum + Hammelerythrozyten (= hämolytisches System) hinzugefügt. Zeigt sich dann, dass bei 0,5 ccm Extrakt keine vollkommene, bei 0,4 ccm dagegen eine vollkommene Hämolyse eingetreten ist, so wird die Hälfte dieser gerade noch lösenden Dosis zur weiteren Prüfung verwandt (s. S. 155, 156).

Es werden dann etwa 100 Sera, teils syphilitische, teils nichtsyphilitische mit der Extraktmenge (in unserem Falle 0,2) geprüft. Gleichzeitig werden diese Sera geprüft mit einem brauchbaren alten Alkoholextrakte und einem wässerigen Luesleberextrakte. Reagiert das zu prüfende Extrakt gleich hoch wie diese, ist es brauchbar. Reagiert es nicht gleich hoch, wird es verworfen.

Das Ansetzen eines Hauptversuches ist alsdann in seinem Grundprinzipe ohne weiteres aus nebenstehendem Protokolle ersichtlich. Es ist dasselbe Prinzip, wie wir es bei der spezifischen Komplementbindung kennen lernten (Seite 156).

Das hämolytische System muss vorher genau austitriert sein. Jedes Reagenz wird auf 1 ccm aufgefüllt, sodass im Ganzen zum Schlusse 5 ccm Flüssigkeit in jedem Röhrchen sind.

					n. 1 St. bei 37° + hämolyt. System	Reaktion
0,2 ccm fragl. Serum	+	0,1 ccm Kompl.	+	0,2 ccm Extrakt		0
0,1 ,, ,, ,,	+	,,	+	,,	,,	0
0,4 ,, ,, ,,	+	,,	.		,,	+++
0,2 ,, Luesserum	+	,,	+	,,	,,	0
0,1 ,, ,,	+	,,	+	,,	,,	0
0,4 ,, ,,	+	,,			,,	+++
0,2 Nichtsyph. Ser.	+	,,	+	,,	,,	+++
0,1 ,,	+	,,	+	,,	,,	+++
0,4 ,,	+	,,			,,	+++
			+	0,4 ,,	,,	+++

+++ = Hämolyse.

Nimmt man luisches Leberextrakt, so verwendet man neuerdings 0,05 ccm Komplement und nur 0,1 ccm des Menschenserums und füllt dann jedes Reagenz nur auf 0,5 ccm, auf (im Ganzen 2,5 ccm).

Nicht leicht ist oft die Beurteilung des Ausfalles der Reaktion. Es tritt nicht immer vollkommene Hemmung der Hämolyse ein. Aber auch solche Reaktionen sind als positiv (schwach) zu bezeichnen, wenn die Kontrollen gelöst sind.

Auf feinere Details kann hier nicht eingegangen werden.

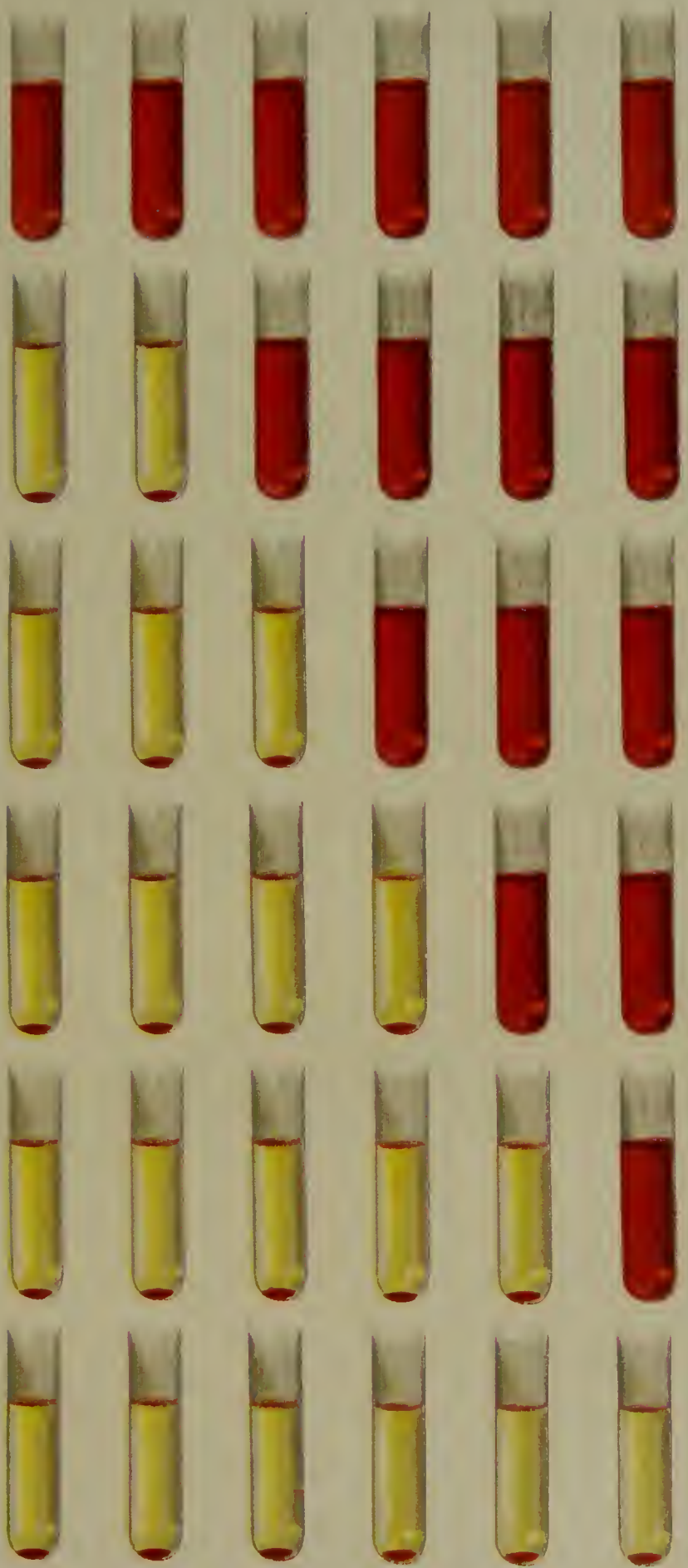
Sehr erleichtert wird die Beurteilung der Reaktion, wenn viele Sera zugleich geprüft werden, wie das an grossen Krankenhäusern der Fall ist. Ein Serum kontrolliert das andere, und die Klinik kontrolliert die Reaktion. Am besten ist es, die Reaktionen mit 2 Extrakten zu machen.

Überhaupt sollte die Reaktion nur dort geprüft werden, wo fortwährende serologische und klinische Kontrollen möglich sind.

Ebenso wie das Blutserum wird auch der Liquor cerebrospinalis geprüft, nur dass dieser, da er kein Komplement enthält, nicht auf 56° erhitzt zu werden braucht.

Bei Tabes und Lues cerebrospinalis bekommt man aber mit der üblichen Dosis nur in einem ganz geringen Prozentsatze positive Reaktionen. Hauptmann hat deshalb bei mir Untersuchungen darüber angestellt, ob die Reaktion nicht durch Verwendung grösserer Liquormengen doch noch sichtbar gemacht werden könne. Er konnte zeigen, dass der Liquor an sich die Hämolyse nicht hemmt, selbst nicht bei 2 ccm. Und

Quantitative Wassermannsche Reaktion



Negative Reaktion

Positive Reaktion
I. Grades

Positive Reaktion
II. Grades

Positive Reaktion
III. Grades

Positive Reaktion
IV. Grades

Positive Reaktion
V. Grades

Much, Die Immunitätswissenschaft.

weiterhin zeigte sich, dass mit 0,4—0,8 ccm Liquor fast immer eine positive Reaktion bei den beiden Krankheiten eintritt. Dadurch sind sie beispielsweise von einer multiplen Sklerose mit Sicherheit abzugrenzen.

Für manche Fälle wird es sich empfehlen, eine quantitative Methode in der Hand zu haben. Eine solche hat Zeissler in meinem Institute ausgearbeitet.

Dazu gehört eine genaue Austitrierung des Komplements (s. auch Hämolyse). Mit der lösenden Minimaldosis wird dann der hämolytische Ambozeptor gegen die zu benutzenden Hammelerythrozyten austitriert. Und dann mit diesem das Extrakt. Alsdann wird die Dosis der auf einander wirkenden Reagentien im Hauptversuche variiert.

Ein solcher gestaltet sich folgendermassen:

1.	Menschenserum	erhitzt	0,4	+	Komplement	1			
2.	„	„	0,2						
3.	„	frisch	0,2	+	Komplement	1	+	Extrakt	1
4.	„	erhitzt	0,2	+	„	1	+	„	1
5.	„	„	0,2	+	„	2	+	„	1
6.	„	„	0,1	+	„	2	+	„	1
7.	„	„	0,1	+	„	2	+	„	½
8.	„	„	0,1	+	„	4	+	„	½

Komplement 1 = eben lösende Komplementeinheit.
Extrakt 1 = austitrierte Testdosis des Extraktes.

Je nach dem Ausfalle der Reaktion kann man dann verschiedene Grade unterscheiden, die aus der farbigen Tafel am Schlusse des Buches ersichtlich sind.

Quantitativ am stärksten ist die Reaktion im Serum bei Paralyse und Lues hereditaria. Eine hohe Reaktion im Liquor spricht immer für Paralyse.

Wichtig erscheint eine quantitative Bestimmung vor allem für die Beurteilung therapeutischer Effekte. Ein Heruntergehen von einem hohen auf einen niedrigen Grad kann dann ein Urteil erlauben, wenn auch die Reaktion nicht negativ geworden ist.

Die ursprüngliche Methode ist vielfach modifiziert worden. Wassermann selbst hat nachgewiesen, dass sich alle diese Modifikationen in keiner Weise mit der ursprünglichen Methode vergleichen lassen, also zu verwerfen sind. Ich kann mich dieser

Ansicht nur anschliessen. Deshalb erscheint es mir müssig, hier auf alle die Modifikationen einzugehen.

Das Prinzip der Echinokokkenreaktion ist dasselbe wie das der Luesreaktion. Anstatt des Extraktes nimmt man Hydatidenflüssigkeit vom Schafe. Diese wird auch zuerst austitriert. Das Menschenserum wird am besten etwas konzentrierter als bei der Luesreaktion geprüft (0,3 und 0,4). Bei mir sind 12 Fälle geprüft. Die Resultate waren durchaus befriedigend. Die Reaktion ist spezifisch.

VI. Die Überempfindlichkeitsreaktion.

Das Phänomen der aktiven Überempfindlichkeit ist vor allem für die Tuberkulose diagnostisch benutzt worden. Hier kennen wir es als **Tuberkulinreaktion.**

Wesen und Bedeutung.

Was das Tuberkulin ist, wissen wir noch nicht. Entweder ist es eine toxinähnliche Substanz, oder aber es hat mehr Verwandtschaft mit den endotoxischen Substanzen. Die im Vergleiche mit anderen Bakterien chemisch so komplizierte Zusammensetzung der Tuberkelbazillen (Eiweiss + Neutralfett + Fettsäure) ist wohl für die komplizierte Beschaffenheit des Tuberkulins verantwortlich zu machen. Dadurch wird uns ein Einblick in sein Wesen sehr erschwert.

Das Tuberkulin wird gewonnen aus Bouillonkulturen von Tuberkelbazillen. Und zwar bilden alle Tuberkelbazillenstämme dasselbe Tuberkulin. Es bestehen bei den einzelnen Stämmen nur quantitative Unterschiede.[1]) Für exakte Untersuchungen muss man also ein genau eingestelltes, in seinem Wirkungswerte genau bestimmtes Tuberkulin haben.

Die Wirkung des Tuberkulins ist durchaus spezifisch. Individuen, die niemals mit Tuberkelbazillen in Berührung gekommen sind, sind unempfindlich gegen Tuberkulin. Ist dagegen ein Organismus mit Tuberkulosevirus in Berührung gekommen, so ist er gegen eine Tuberkulineinverleibung überempfindlich geworden; er antwortet mit einer Reaktion.

[1]) Auch andere säurefeste Bakterien bilden eine tuberkulinartige Substanz, die, wie ich neuerdings nachwies, qualitativ dieselben Komplementbildungsreaktionen gibt, wie das Tuberkulin.

Das Prinzip der Tuberkulinreaktion ist dasselbe, ob es auch nach verschiedenen Methoden ausgeführt wird. Man unterscheidet nach den Erscheinungen, die die Reaktion macht:

1. Allgemeinreaktion (Fieber).
2. Herdreaktion (Entzündung in der Umgebung tuberkulöser Herde).
3. Lokalreaktion. Diese kann an verschiedenen Stellen hervorgerufen werden.
   a) Kutanreaktion (Pirquet).
   b) Subkutanreaktion (Stichreaktion).
   c) Intrakutanreaktion (Mendel).
   d) Perkutanreaktion (Moro).
   e) Ophthalmoreaktion (Wolff-Eisner).

Wie wir dartaten, führen wir die Überempfindlichkeit auf denselben Antikörper zurück, durch den auch die anderen spezifischen Immunitätsreaktionen erzeugt werden. Wir sahen dabei, dass der Nachweis spezifischer Immunkörper niemals an und für sich auf das augenblickliche Bestehen einer mikrobiellen Erkrankung hinweist, sondern lediglich ausdrückt, dass einmal eine Infektion stattgefunden hat, wobei nicht ausgesagt wird, ob die Infektion noch zur Zeit besteht.

Trotzdem sahen wir, dass sich der Immunkörper dennoch verwenden lässt für eine klinische Diagnosenstellung, aber immer nur dann, wenn die Reaktion mit der klinischen Beobachtung Hand in Hand geht. Nun liegen aber die Verhältnisse für eine solche klinische Verwertung bei akuten Infektionskrankheiten bedeutend günstiger, als bei chronischen. Denn bei den akuten Infektionskrankheiten verschwinden die Immunkörper wieder in absehbarer Zeit aus dem Blute, nachdem die Infektion überstanden ist. Anders bei den chronischen. Hier ist der Infektionsmodus ausserordentlich kompliziert, und die Immunkörper bleiben deshalb eine unübersehbare Zeit im Blute vorhanden, gleichgültig, ob der Körper im Augenblicke krankhafte Symptome zeigt oder nicht. Sahen wir doch auch, dass die Luesreaktion nicht ein augenblicklich bestehendes luisches Krankheitssymptom, sondern lediglich die irgendeinmal erfolgte Luesinfektion konstatiert.

Bei der chronischsten aller Krankheiten, der Tuberkulose, liegen nun die Verhältnisse ganz besonders schwierig, da hier nicht, wie bei der Syphilis, eine einmalige, sondern eine ständige Berührung mit Tuberkulosevirus vorkommt. Wir unterscheiden — darauf kommen wir in dem Tuberkulosekapitel zurück — eine aktive und eine inaktive Tuberkulose. Wir wissen, dass inaktive Tuberkuloseherde im Körper bestehen können, ohne dass der Träger davon Nachteile hat. Er kann, unbelästigt davon, ein hohes Alter erreichen, ja, er scheint dadurch vor einer erneuten Infektion geschützt zu sein. Nun kann man sich wohl vorstellen, dass durch diese inaktiven Herde ein ständiges Vorhandensein von Immunkörpern verursacht wird. Man kann sich aber auch denken, dass durch ständige Aufnahme von Tuberkelbazillen immer wieder von neuem Antikörper erzeugt werden, da die aufgenommenen Tuberkelbazillen kraft des sich wehrenden immunisierten Körpers durch Immunsubstanzen vernichtet werden.

Es wird uns deshalb nicht Wunder nehmen, dass es nicht das Prinzip der Tuberkulinreaktion ist, eine augenblicklich bestehende Tuberkulose anzuzeigen, sondern lediglich eine einmal erfolgte Tuberkuloseinfektion, mag diese nun zu aktiver oder inaktiver Tuberkulose geführt haben.

Bei der Syphilis hat sich der Kliniker an diesen Gedankengang schnell gewöhnt. Bei der Tuberkulose umso schwerer. Mancher Arzt erblickt noch immer in dem positiven Ausfalle einer nach irgend einer Methode angestellten Tuberkulinreaktion ein Anzeichen für aktive Tuberkulose.

Als Beweis dafür, dass durch die Tuberkulinreaktion beim Menschen nur Tuberkuloseinfektion, aber nicht aktive Tuberkulose angezeigt wird, will ich aus dem grossen Tatsachenmateriale nur die Untersuchungen von Franz und Hamburger anführen. Jener zeigte, dass in einem österreichischen Regimente auf subkutane Tuberkulineinverleibung etwa 60—70% Soldaten positiv reagierten. Dieser erhielt mit einer verfeinerten Tuberkulinreaktion (Stichreaktion) bei 11—14jährigen Kindern in 98% positive Reaktionen. (Diese Stichreaktion ist also für die Diagnose aktiver Tuberkulose durchaus unbrauchbar.)

Das Tuberkulin wird durch diese Erkenntnis nicht diskreditiert. Denn es erweist sich als grossartiges

Mittel, um uns über die Ausbreitung der Tuberkuloseinfektion Aufschluss zu geben.

Es sagt aber an sich nichts darüber aus, ob die Infektion zu einer gefährlichen aktiven oder zu einer ungefährlichen inaktiven Tuberkulose geführt hat.

Es ist also in der bisherigen Form für den Epidemiologen, aber noch nicht für den Kliniker ein unschätzbares Diagnostikum.

Der Kliniker verlangt aber dringend nach einem Diagnostikum auf aktive Tuberkulose. Sind in einem Falle klinisch sichere Symptome oder gar Tuberkelbazillen nachgewiesen, so ist die Tuberkulinreaktion im Grunde genommen entbehrlich. Es gibt aber viele Fälle, wo die Symptome nicht sicher, und wo keine Tuberkelbazillen nachweisbar sind.

Es hat sich nun in der Tat gezeigt, dass die positive Tuberkulinreaktion unter bestimmten Bedingungen auch für eine aktive Tuberkulose verwertet werden kann. Es gibt deren drei. Zwei davon sind erprobt, die dritte muss erst noch genauer erprobt werden:

1. Die Tuberkulinreaktion bei Kindern.

Diese ist prinzipiell anders zu bewerten, als die Reaktion bei Erwachsenen. Denn selbst die Kinder von tuberkulösen Müttern werden meistens frei von irgendwelchen spezifischen Antikörpern geboren, wie das von Römer an Tieren und von mir auch am Menschen gezeigt wurde. Eine Tuberkulinreaktion beim Neugeborenen, hervorgerufen durch Vorhandensein von Antikörpern mütterlicher Abstammung, ist also nicht möglich. Ebensowenig zeigen aber auch Neugeborene eine Reaktion auf Grund einer intrauterinen Infektion. Die Infektion tritt meistens erst im extrauterinen Leben ein. Wir werden also bei Kindern in den ersten Lebensjahren durch eine Tuberkulinreaktion feststellen können, ob eine Infektion eingetreten ist. Diese Infektion ist im Augenblicke selbstverständlich aktiv. Die Tuberkulinreaktion ist die erste Äusserung der eingetretenen Infektion.

Wir werden also Kinder, die in den ersten Lebensjahren positiv reagieren, als aktiv tuberkulös anzusehen und danach zu handeln haben.

Ob dann diese aktive Tuberkulose progredient wird, oder in eine inaktive übergeht, können wir aus der Reaktion nicht

sehen. Unser Bestreben muss es sein, durch hygienische und therapeutische Massnahmen dem Körper die Möglichkeit zu geben, die aktive Tuberkulose in eine inaktive überzuführen. In den meisten Fällen tut das übrigens der Körper von selbst.

2 Die Herdreaktion.

Diese besteht darin, dass in tuberkulösen Herden durch subkutane Einspritzung von Tuberkulin nachweisbare Entzündungserscheinungen ausgelöst werden können. Diese Entzündungserscheinungen kann man bei Larynx- und Iristuberkulose, ebenso bei Lupus sehen. Bei Lungenherden kann man sie auskultatorisch (Rasseln) feststellen, bei Nieren- oder Gelenktuberkulose äussern sie sich in subjektiven Schmerzen, bei Nierentuberkulose auch manchmal im Abgange von Blut (und von vorher nicht nachweisbaren Tuberkelbazillen).

Diese Reaktion kann natürlich auch beim Erwachsenen ausgelöst werden. Die Herdreaktion ist die beweisendste aller Formen der Tuberkulinreaktion.

3. Die quantitative Methode (?).

Ellermann und Erlandsen waren die Ersten, die quantitative Versuche in der Weise anstellten, dass sie die Kutanmethode mit verschiedenen Konzentrationen von Tuberkulin ausführten. So konnten sie feststellen, bis zu welcher Tuberkulinverdünnung ein Mensch noch reagiert. In ihren Schlussfolgerungen sind sie sehr vorsichtig.

Römer hat dann beim Tiere, vor allem beim Rinde, nach demselben Prinzipe mit der Intrakutanreaktion Untersuchungen ausgeführt und ist zu ausserordentlich günstigen Resultaten gekommen. Er konnte zeigen, dass bei aktiver Tuberkulose die Tiere im allgemeinen höher empfindlich sind, als bei inaktiver Tuberkulose.

Ich habe dann durch Zeissler dieselbe Versuchsanordnung auch beim Menschen prüfen lassen. Leider fanden diese Versuche hier nicht das nötige Interesse, sodass wir nur etwa 100 Fälle quantitativ untersuchen konnten. Wir konnten daraus keine absolut bindenden Schlüsse ziehen Wir konnten aber soviel feststellen, dass die Verhältnisse beim Rinde sich nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen lassen. Man kann

die Verhältnisse beim Rinde höchstens vergleichen mit der Tuberkulose der ersten Kindheitsjahre. Hier zeigt es sich, dass aktiv tuberkulöse Kinder in den meisten Fällen auf sehr starke Tuberkulinverdünnungen reagieren (1 : 1000 000), während Kinder, die die aktive Tuberkulose schon überwunden haben, erst auf stärkere Dosen reagieren. Doch gibt es auch davon Ausnahmen. Beim Erwachsenen dagegen liegen die Verhältnisse so, dass wir auch bei klinisch vollkommen tuberkulosefreien Personen mit starken Verdünnungen (1 : 1000 000) positive Reaktionen erhielten, ebenso wie bei aktiv tuberkulösen. Bei stark vorgeschrittener Tuberkulose trat oft erst bei stärkeren Konzentrationen Reaktion ein.

Es ist auch ohne weiteres verständlich, dass ein für das Tier gefundenes Gesetz sich nicht einfach auf den Menschen übertragen lässt. Das Gesetz wird dasselbe sein, aber die Bedingungen für sein Zustandekommen und die Durchkreuzungen können verschieden sein, sodass es sich unserer Erkenntnis in vielen Fällen entziehen wird. — Erstens wird — in unserem Falle — der Mensch älter, als das Tier. Auch ist der Verlauf der Tuberkulose ein anderer. Das bunt variierte Spiel von Selbstimmunisierungen wird dadurch ganz anders. Endlich lebt er unter so grundverschiedenen äusseren Bedingungen. Dadurch ist es auch verständlich, dass — wenn wirklich ein Gesetz besteht — dieses nur in den ersten Lebensjahren zum Ausdruck kommen wird.

Wir werden aber trotzdem dieser quantitativen Methode für die Zukunft unser Augenmerk zu schenken haben. Vielleicht lassen sich die Versuchsbedingungen so ändern, dass wir mit ihrer Hilfe auch für den Erwachsenen eine sichere Unterscheidung von aktiver und inaktiver Tuberkulose erhalten.

Nun wurde von einigen Seiten die Behauptung aufgestellt, die Ophthalmoreaktion ermögliche eine solche Unterscheidung von aktiver und inaktiver Tuberkulose beim Menschen. Theoretisch wäre das denkbar. Man brauchte nur anzunehmen, dass bei der Einträufelung im Gegensatze zu anderen Methoden sehr wenig Tuberkulin resorbiert wird, und dass dies wenige Tuberkulin nur bei aktiver Tuberkulose Reaktionen hervorzurufen vermöge. Die Kutanreaktionen versagen als Diagnostikum für aktive Tuberkulose ganz.

Diese Sicherheit der Ophthalmoreaktion ist aber einstweilen noch nicht genügend erwiesen, um gesetzmässige Gültigkeit beanspruchen zu können. Ausserdem sträuben sich viele Kliniker

gegen ihre Anwendung. Man sollte sie aber weiter in dieser Richtung prüfen.

Wie ist nun eine negative Reaktion zu bewerten?

In der Säuglingszeit spricht sie mit Sicherheit für Tuberkulosefreiheit, mit Ausnahme von schwerer Miliartuberkulose.

Beim Erwachsenen muss sie mit Vorsicht beurteilt werden. Denn es zeigt sich, dass sie auch in Fällen progredienter Tuberkulose vorkommen kann, vor allem im kachektischen Stadium, auch bei Miliartuberkulose. Der Körper ist dann unempfindlich, der Überempfindlichkeitsapparat antwortet nicht mehr auf das Tuberkulin. Dass diese Unempfindlichkeit nicht auf einem Fehlen der Immunkörper beruht, kann dadurch gezeigt werden, dass man diese noch durch andere Immunkörperreaktionen (Komplementbindungsmethode) nachweisen kann.

Für progrediente Fälle wird man zu diagnostischen Zwecken die Tuberkulinreaktion kaum heranzuziehen haben, denn sie sind auch ohne sie zu diagnostizieren. Aber ein Körper kann auch dann negativ reagieren, wenn er mit Tuberkulin behandelt ist (Bildung von Antituberkulinen?). . Dies Phänomen ist jedem aus der Tuberkulintherapie bekannt. Es wird aber auch zu betrügerischen Zwecken benutzt bei Einführung tuberkulösen Viehes, das durch vorherige Tuberkulinapplikationen gegen eine staatliche Tuberkulinprüfung unempfindlich gemacht wird.

Eine negative Tuberkulinreaktion ist also bei den jetzt üblichen Methoden (s. Technik) dann klinisch für Tuberkulosefreiheit zu verwerten, wenn es sich um klinisch Gesunde (nicht kachektische) handelt, bei denen das Vorhandensein von reaktionshemmenden Stoffen (Antituberkulin) auszuschliessen ist.

Prognostisch die Reaktion zu benutzen halte ich noch nicht für angängig. Vielleicht kommt man hier mit quantitativen Methoden einmal weiter, indem man lernt, eine sicher inaktive Tuberkulose festzustellen. Die Prognosenstellung bei festgestellter aktiver Tuberkulose halte ich für wenig aussichtsvoll, da ja auch die übrigen Immunkörperreaktionen Gesetzmässiges in dieser Richtung durchaus vermissen lassen.

Eine sichere Erklärung für das Zustandekommen der Reaktion kann zurzeit noch nicht gegeben werden. Ist es eine

Endotoxinüberempfindlichkeit, so ist die Annahme Wolff-Eisners folgerichtig, dass durch die Reaktion der spezifische Ambozeptor-Antikörper nachgewiesen wird. Er erklärt die Reaktion so, dass durch die lösende Wirkung des Antikörpers sonst schwer lösbare Tuberkulinbestandteile aufgelöst werden. Dadurch würde die endotoxische Substanz, durch die die Reaktion zustande käme, erschlossen.

Handelt es sich aber um eine Toxinüberempfindlichkeit, so müssen wir nach andern Erklärungen suchen. Für eine Auffassung als toxinähnliche Wirkung sprechen Versuche, die ich neuerdings mit Deycke angestellt habe. Wir konnten zeigen, dass das Tuberkulin durch Zusammenbringen mit Gehirnemulsionen seine reaktiven Fähigkeiten verliert, also entgiftet wird.

Fassen wir kurz zusammen:

Die positive Tuberkulinreaktion ist ein grossartiges Erkennungsmittel für die Ausbreitung der Tuberkuloseinfektion.

Zur Unterscheidung von aktiver und inaktiver Tuberkulose kann sie beim Menschen nur benutzt werden

1. in der Kindheit,
2. als Herdreaktion,
3. vielleicht quantitativ (Ophthalmoreaktion).

In allen anderen Fällen kann sie die ärztliche Diagnose nur stützen, aber nicht sichern.

Eine negative Reaktion spricht nur in der Kindheit mit Sicherheit für Tuberkulosefreiheit. Beim Erwachsenen müssen reaktionshemmende Stoffe (Antituberkulin) und kachektische Zustände ausgeschlossen werden, ehe sie für Tuberkulosefreiheit verwertet wird. — —

Man hat nun versucht, die Reaktion auf passivem Wege zu übertragen. Man hat Serum von tuberkulösen Menschen Meerschweinchen eingespritzt und dann diese Tiere 20—30 Stunden hinterher mit Tuberkulin behandelt. Alsdann sollte, wenn in dem eingespritzten Serum Antikörper vorhanden waren, eine fieberhafte Reaktion bei den Tieren eintreten, die bei mit normalem Serum behandelten ausbleibt (Bauer). Oder es sollte bei vorbehandelten Tieren eine kutane Tuberkulinüberempfindlichkeit entstehen, wenn das zur Vorbehandlung benutzte Serum von Tuberkulösen stammte (Helmholz).

Neuere Veröffentlichungen aus dem Behringschen Institute stellen diese Methoden als ausserordentlich unzuverlässig hin und machen es überhaupt zweifelhaft, ob es sich dabei um die Übertragung echter Tuberkulinüberempfindlichkeit handelt.

Technik.

Die Entdeckung des Tuberkulins ist eine der Grosstaten Kochs. Man gewinnt es, indem man etwa 6 Wochen alte Glyzerinbouillonkulturen von Tuberkelbazillen filtriert und das Filtrat durch Kochen auf $^1/_{10}$ seines Volumens einengt.

Das so gewonnene Präparat heisst Alttuberkulin oder Tuberkulin schlechthin. Es wird im Ehrlichschen Institute auf seine Wirksamkeit an tuberkulösen Meerschweinchen staatlich geprüft.

1. Die Allgemeinreaktion und die Herdreaktion werden erzeugt durch subkutane Einverleibung des Tuberkulins.

Die fieberhafte Allgemeinreaktion ist natürlich bei schon bestehendem Fieber kontraindiziert. Man beginnt mit einer Dosis von ½ mg. Tritt kein Fieber ein, so steigt man mit der Dosis auf 1 mg, oder dann weiter auf 5 und 10 mg. Eine Temperatursteigerung von 0,5° gilt als Reaktion.

2. Die Lokalreaktion wird an der Haut, Unterhaut und Schleimhaut, ausgeführt.

a) Die Kutanreaktion (Pirquet).

Man macht in Abständen drei Skarifikationen der Haut und bringt auf zwei von ihnen konzentriertes Tuberkulin, auf die dritte Kochsalzlösung. Bei positiver Reaktion tritt auf den tuberkulinbeschickten Skarifikationen eine Papel auf. Die Papelbildung erreicht meist innerhalb von 48 Stunden ihren Höhepunkt.

Die Reaktion kann auch quantitativ ausgeführt werden, indem man Tuberkulinverdünnungen benutzt.

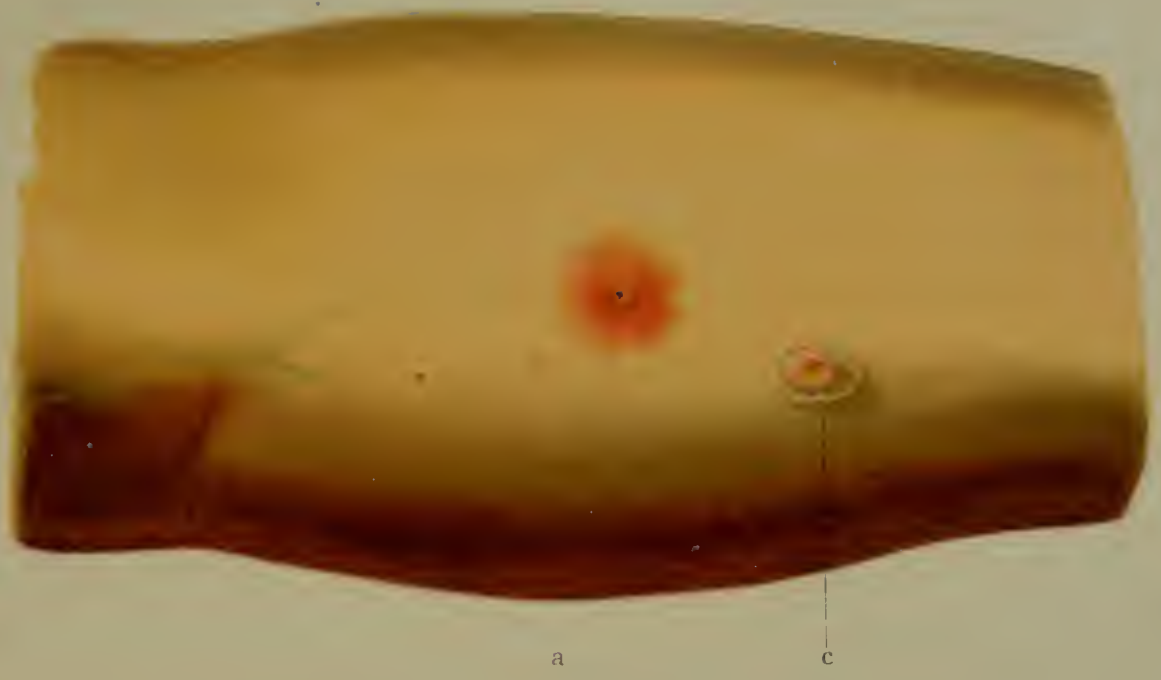
b) Stichreaktion.

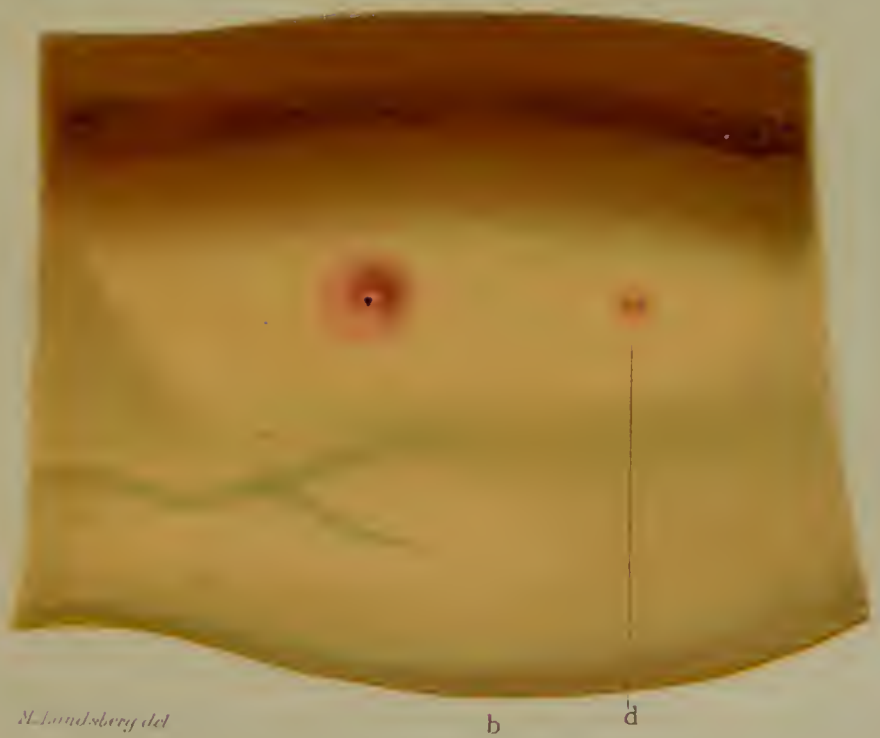
Sie wird in ähnlicher Weise ausgeführt, nur dass man mit einem Impfbohrer das Tuberkulin in die tieferen Hautschichten bringt.

Auch sie kann quantitativ ausgeführt werden.

c) Intrakutanreaktion.

Hierbei spritzt man die Tuberkulinverdünnung in 0,1 ccm Flüssigkeit in die Haut. Es bildet sich alsdann eine Quaddel, deren Grösse man messen kann.





2 Typen einer lokalen Tuberkulinreaktion (nach Wolff-Eisner).
c) alte Reaktion (Residuen).
d) Kontrollstelle.

•Much, Die Immunitätswissenschaft.

Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A.G. Würzburg.

Positive Konjunktivalreaktionen nach Wolff-Eisner.
a) oben (rechts) Reaktion zweiten bis dritten Grades.
b) unten (links) Reaktion ersten bis zweiten Grades.

Das Kontrollauge bei a ist deutlich gereizt (Conjunctivitis). Trotzdem bietet, wie die Abb. zeigt, die Erkennung der Konjunktivalreaktion keinerlei Schwierigkeit.

d) Perkutanmethode.

50 % Tuberkulinlanolinsalbe wird auf die unverletzte Haut gerieben. Es bilden sich dann Knötchen und Papeln.

e) Ophthalmoreaktion.

Hierzu benutzt man 1 proz., frisch hergestellte Tuberkulinverdünnungen, von der man 1 Tropfen ins Auge träufelt. Es tritt dann als leichte Form Rötung am unteren Lide, als schwere Form noch dazu eine Conjunctivitis bulbi auf.

Auch bei anderen Krankheiten ist die Überempfindlichkeitsreaktion in ähnlicher Weise benutzt worden. So:

beim Rotz (Mallein). Das Mallein wird ähnlich wie das Tuberkulin hergestellt und angewandt;

beim Heufieber (s. S. 94);

bei der Syhilis. Hier hat man versucht, sicher abgetötetes aber reaktionskräftiges spirochätenhaltiges Material in die Kutis und Subkutis zu bringen, um Lokalreaktionen zu erhalten. Einstweilen ist die Methode für die Praxis noch nicht brauchbar. Immerhin ist es aber möglich, dass sie noch einmal Bedeutung erlangt.

Neuerdings hat man die Überempfindlichkeit auch zur Eiweissdifferenzierung empfohlen (Friedberger). Bei Einspritzung sehr kleiner artfremder Eiweissmengen entsteht beim Tiere Temperatursteigerung. Wenn man die Einspritzung wiederholt, muss man zur Erzielung der Temperatursteigerung etwa tausendfach geringere Dosen nehmen. Man kann diese Erscheinung dann zum spezifischen Eiweissnachweise benutzen, indem man die zu untersuchende Flüssigkeit vorbehandelten Tieren einspritzt. Diese Methode soll allen bisher geübten Reaktionen überlegen sein.

VII. Meiostagminreaktion.

Wesen und Bedeutung.

Schon Weichardt hatte seinerzeit gefunden, dass durch die Verbindung des Antikörpers mit dem dazugehörigen Stoffe, durch den er erzeugt wurde, eine Beschleunigung der Diffusion eintritt.

Ascoli und Izar zeigten dann, dass durch das Zusammentreten von Bazillenstoffen mit dem spezifischen Antikörper eine Erniedrigung der Oberflächenspannung

eintritt, die an der Tropfenzahl gemessen werden kann. Dazu bedienten sie sich des Traubeschen Stalagmometers. Während also beispielsweise die Mischung von Normalserum und Typhusbazillenextrakt die Tropfenzahl 56 zeigt, gibt die Mischung von Typhuskrankenserum + Typhusbazillenextrakt eine solche von 58.

Die spezifische Wirkung des Immunkörpers äussert sich also bei dieser Versuchsanordnung in einem physikalischen Phänomene, in der Erniedrigung der Oberflächenspannung.

Die Reaktion ist dann auch bei der Tuberkulose geprüft worden, wo man ebenfalls positive Ausschläge erhielt. Und zwar wurden die Ausschläge gewonnen mit lipoiden Extrakten. Wiederum ein Hinweis auf die Fähigkeit der Lipoide, Antikörper zu erzeugen.

Auch bei Anchylostoma- und Echinokokkenkrankheit hat man positive Resultate erzielt.

Jedoch haben diese Feststellungen kein praktisches Interesse, da man bequemere Immunkörperreaktionen zur Diagnosenstellung hat. Indessen ist die Bedeutung für wissenschaftliche Forschungsarbeit gewiss nicht gering anzuschlagen.

Wie jede einzelne Immunkörperreaktion meist nicht für alle, sondern nur für eine oder mehrere Krankheiten Wert erlangt hat, so scheint auch die Meiostagminreaktion, wenn sich das bewahrheitet, was die ersten Untersuchungen hoffen lassen, für eine bestimmte Krankheitsgruppe Bedeutung zu erlangen: nämlich für die bösartigen Geschwülste.

Die Reaktion ist zu neu, als dass sich schon jetzt ein präzises Urteil über ihren Wert gerade für dieses Gebiet abgeben liesse. Da sie aber für die Diagnose maligner Tumoren in absehbarer Zeit sehr wichtig werden könnte, so sei hier kurz auf ihre Technik eingegangen.

Zurzeit beschäftigt sich am hiesigen Krankenhause Dr. Stammler mit der Reaktion. Die Kompliziertheit der Methode liess es geraten erscheinen, sie an Ort und Stelle ihrer Entdeckung unter Ascoli selbst zu erlernen. Nachdem Stammler die Methode dadurch einwandsfrei beherrscht, wird uns gerade das hiesige grosse Krankenmaterial in Bälde ein Urteil über den Wert der Reaktion gestatten. Im Prinzipe sind die Angaben Ascolis richtig.

Der Sinn der Reaktion bei bösartigen Geschwülsten ist der, dass das Serum der Kranken geprüft wird gegen ein Extrakt aus malignen Tumoren. Ob es sich dabei um eine spezifische Reaktion im Sinne spezifischer Immunkörperwirkung

handelt, ist fraglich. Vielleicht handelt es sich um ähnliche Verhältnisse, wie sie bei der Syphilisreaktion eine Rolle spielen. Dafür scheint schon der Umstand zu sprechen, dass man das Extrakt aus malignen Tumoren auch durch ein solches aus normalem Rinderpankreas ersetzen kann.

Technik.

1. Das Extrakt wird jetzt in der Weise hergestellt, dass der Tumor oder das Rinderpankreas zerkleinert und getrocknet wird. Das trockene Pulver wird dann im Verhältnisse 1: 4 mit Methylalkohol 24 St. bei 50° ausgezogen. Dann filtriert man heiss und noch einmal durch gehärtete Filter (Schleicher und Schüll) kalt.

2. Das Serum wird am besten in der Verdünnung 1: 20 verwandt.

3. Die Austitrierung des Extraktes geschieht in der Weise, dass 1 ccm fallender Mengen von Extraktverdünnungen mit 9 ccm einer Normalserumverdünnung 1: 20 austitriert werden auf ihre Tropfenzahl. Gleichzeitig wird eine Kontrolle mit Wasser angesetzt (ohne Extrakt).

Die Mischungen kommen auf 2 Stunden bei 37°, worauf die Tropfenzahl jeder Mischung gezählt wird. Als Testdosis nimmt man dann die Extraktdosis, die sich von der Kontrolle um etwa 3—5 Teilstriche eines Tropfens entfernt.

Ein Versuchsprotokoll möge das veranschaulichen:

			Tropfenzahl
9 ccm Normalserum 1:20	+ 1 ccm Rinderpankreasextrakt	1: 50	59 + 3
„ „	+ „ „	1: 75	59 + 1
„ „	+ „ „	1: 100	**59 + 1**
„ „	+ „ „	1: 125	59
„ „	+ „ „	1: 150	58 + 9
„ „	+ „ „	1: 200	58 + 8
„ „	+ „ „	1: 300	58 + 8
„ „	+ 1 ccm aqua dest.		58 + 8

In diesem Falle wäre also die zu prüfende Dosis des Extraktes 1 ccm 1: 100. Mit dieser Dosis prüft man nun mehrere Tumorsera und Normalsera, um zu sehen, ob das Extrakt überhaupt reaktionskräftig ist. Denn nicht jedes Extrakt ist brauchbar. Hat man sich überzeugt, dass das Extrakt Ausschläge gibt, so kann man grössere Untersuchungsreihen damit anstellen. Zu dem

Zwecke erfolgt eine Mischung von Normalseris und Tumorseris teils mit Extraktverdünnungen, teils mit Wasser. Die Mischung Normalserum + Extraktverdünnung darf dann keine wesentlich erhöhte Tropfenzahl zeigen gegenüber der Mischung Normalserum + Wasser. Die Mischung Tumorserum + Extrakt muss eine veränderte Tropfenzahl haben gegenüber der Mischung Tumorserum + Wasser und ebenfalls gegenüber den Mischungen Normalserum + Wasser und Normalserum + Extrakt.

Eine Reaktion gilt dann als positiv, wenn die Tropfenzahl um mehr als $1^1/_2$ Tropfen erhöht ist.

Versuchsprotokoll (S t a m m l e r):

1 ccm Extraktverdünnung + 9 ccm Serum 1 : 20.

	Tropfenzahl 1 cc m Rinderpankreas 1 : 100	1 ccm aqua dest.
Normalserum	59	58 + 4
Neurasthenie	59 + 8	59 + 1
Prostatahypertrophie .	60	59 + 4
Nierentuberkulose . .	60	59
Karzinom	61	58 + 7
Karzinom	62	59 + 1
Karzinom	60	58 + 3
Karzinom	60	58 + 3
Karzinom	61 + 4	58 + 2

Die Extrakte sind sehr labil und müssen vor jedem einzelnen Versuche genau austitriert werden.

Hauptvorbedingung ist das Arbeiten mit wirklich t r o c k e n e n Pipetten und Reagenzgläsern. Die Serumverdünnungen werden mit physiologischer Kochsalzlösung, die Extraktverdünnungen mit Wasser gemacht.

Allgemeine Zusammenfassung zu Abschnitt VI.

Wir sahen also, dass mit Hilfe des Immunkörpers die verschiedensten Reaktionen ausgelöst werden können, je nach dem Systeme, an dem man seine Wirkung prüft. Nicht jede Reaktionsart hat sich für alle Disziplinen gleichmässig bewährt. Sondern bei einer Krankheit ist die, bei einer andern jene Reaktionsart bedeutungsvoll geworden.

Die einzelnen Reaktionsarten unterscheiden sich untereinander an Feinheit des Ausschlags. Sie sind hier angeführt in der Stufenfolge ihrer Feinheit wobei mit den groben begonnen wurde.

Manche Untersuchungen sind schon mit den groben, manche erst mit den feinen Reaktionen zu machen. Es liegt vielfach an der Eigenart des Krankheitserregers, welcher Reaktion man sich bei seinem Nachweise zu bedienen hat.

Kurz zusammengefasst sind für die Klinik folgende Reaktionen des Immunkörpers in einzelnen Disziplinen bedeutungsvoll geworden.

1. **Präzipitation** für Typhus (und für den forensischen Blutnachweis).
2. **Agglutination** für Typhus, Paratyphus und Cholera, daneben auch für Dysenterie (Pest).
3. **Bakteriozidie** für Cholera.
4. **Opsonierung** für Differenzierung von Krankheitserregern bei Mischinfektionen und für schwierige Diagnosen.
5. **Komplementbildung** für die forensische Eiweissdifferenzierung, Echinokokkenkrankheit und Syphilis.
6. **Überempfindlichkeit** für Tuberkulose (Rotz, Heufieber, eventuell Syphilis).
7. **Meiostagmie** vielleicht für maligne Tumoren.

Die Bedeutung dieser Reaktionen für die Forscherarbeit ist unschätzbar.

VII.

Psychiatrie und Serologie.

1. Die Much-Holzmannsche Reaktion.

Von allen klinischen Disziplinen ist die Psychiatrie bisher am wenigsten mit der Serologie in Berührung gekommen. Es ist aber ein Anfang gemacht. Und dieser ist keineswegs so trostlos, als dass man nicht hoffen dürfte, eine Verknüpfung beider Disziplinen werde auch hier zu vertieften Erkenntnissen führen.

Die Berührung mit der Psychiatrie beschränkt sich bisher auf drei Reaktionen:

1. Die Luesreaktion (Wassermann).
2. Die Cobragiftreaktion (Much und Holzmann).
3. Die Präzipitinreaktion (Geissler).

Von diesen drei Reaktionen scheidet die erste sensu strictiori aus. Sie lässt sich lediglich über einen bestehenden oder nicht bestehenden Zusammenhang zwischen psychischen Erkrankungen und Lues aus in solchen Fällen, wo die Diagnose Lues mit anderen Methoden nur schwer gestellt werden kann. Aber für die eigentliche psychiatrische Erkenntnis hat sie dadurch nur mittelbaren Wert, da sie nicht über psychiatrische Phänomene aufklären will und kann, sondern sich lediglich mit der Frage Lues beschäftigt. —

Etwas anderes bedeutete es, als Much und Holzmann versuchten, mit Hilfe der Cobragifthämolyse Gesetzmässigkeiten pathologischer Art bei bestimmten psychiatrischen Krankheitsbildern festzustellen. Cobragift löst menschliche Erythrozyten auf. Sie zeigten nun, dass bei Zusatz von Geisteskrankenserum die Auflösung der Erythrozyten ausblieb, und fanden, dass diese Hemmung vor allem bei Dementia praecox, manisch-depressivem Irresein und Epilepsie vorkommt.

Diese Befunde wurden anfänglich von einigen Seiten bestätigt, von der grösseren Mehrzahl aber bestritten.

Ich mache es mir für meine Person zum Vorwurfe, dass ich in dieser Frage den höheren Gesichtspunkt verlassen habe und mich auf den zwar modernen, aber ungleich niedrigeren gestellt habe. Der höhere Standpunkt wäre gewesen, die Reaktion als Hilfsmittel zur ätiologischen Aufklärung gewisser Erkrankungen versuchsweise zu benutzen und zu empfehlen. Der niedrigere war, sie, dem Zeitgeschmacke Rechnung tragend, gleich mit der Brille des Diagnostikers anzusehen, der in allen biologischen und anderen Phänomenen vornehmlich ein Hilfsmittel für sein diagnostisches Können zu erblicken glaubt.

Durch die Diagnosenidee ist etwas absolut Schiefes in die Reaktion gekommen. Dadurch ist es aber noch längst nicht begründet, dass eine Zahl der Nachprüfer die Reaktion deshalb ablehnte, weil die Resultate nicht genau mit der Fassung übereinstimmte, die wir in der ersten Publikation gewählt hatten.

Jeder, der nach eigenen Ideen arbeitet, und der nicht sein wissenschaftliches Lebenswerk darin sieht, die Ideen anderer nachzuprüfen, weiss, dass eine Idee niemals das gesteckte Ziel erreicht und nur sehr selten in seine nächste Nähe kommt. Die selbstaufgeworfene Idee zwingt immer zu einer Gedankenkonzentration in bestimmter Richtung, wobei es unvermeidbar ist, Fehlgriffe zu vermeiden. Aber diese Fehlgriffe sind dann gerade, wenn sie nicht von einseitiger Kritik beleuchtet werden, oft für weitere Forschung ausserordentlich wertvoll, sobald sie erkannt sind. „Aus meinen Fehlern habe ich am meisten gelernt", sagt Pasteur.

Es ist wenig fördernd, eine Idee als engzirkelnder Nachprüfer abzulehnen, weil die zuerst formulierte Fassung der Idee nicht bestätigt werden kann. Man zeigt dadurch, dass es einem um das eigentliche Wesen einer Idee wenig zu tun ist.

Förderlicher ist es schon, eine Idee zu rektifizieren oder zu modifizieren. Nur sollte man dann nicht mit dem Anspruche eigener Originalität auftreten.

Selbstverständlich war auch die anfänglich gewählte Technik nicht erschöpfend genug. Ich habe dann auf ihre Mängel hingewiesen. Und die mit der verbesserten Technik gewonnenen Resultate sind durchaus befriedigend, soweit man sich etwas liebevoller mit der Reaktion abgab, beseelt von dem Streben, weiterzukommen.

Wer dies wie Geissler getan hat, gerät zu dem Schlusse: „Dass sich die Psychosen an dem positiven Ausfalle der Reaktion am stärksten beteiligen und unter ihnen die Dementia praecox-Gruppe, lässt sich nicht mehr bestreiten."

Und ferner in einer anderen Publikation: „In letzter Zeit haben Much und Holzmann auf Stoffe hingewiesen, die sich im Serum von gewissen Geisteskranken finden, und deren Existenz und gehäuftes Vorkommen bei Epileptikern, Manisch-depressiven und vor allem bei Dementia praecox-Kranken durch die letzten Untersuchungen als erwiesen gelten muss."

Ähnlich lautet eine ausführliche Publikation von russischer Seite.

Und im selben Sinne äussert sich eine kürzlich erschienene amerikanische Arbeit.

Nonne und Holzmann haben inzwischen an 1200 Fällen die Reaktion weiter nachgeprüft. Sie fanden sie bei Psychosen, vorwiegend bei endogenen (Dementia praecox, manisch depressivem Irresein) in 65—70% positiv. Bei Debilen und Degenerierten in fast 90%. Von organischen Nervenkrankheiten ergab die multiple Sklerose über 60% positive Reaktionen, hauptsächlich während des Fortschreitens der Krankheit. Auch die multiple Sklerose wird ja als ein endogenes Leiden angesehen. Ausserdem kommt die Reaktion vor bei Epilepsie in starkem Grade, bei Paralyse, bei Morbus Basedow, vereinzelt auch bei Tabes.

Erwähnenswert ist, dass die Reaktion bei den endogenen Psychosen hauptsächlich im Anfangsstadium und beim Fortschreiten des Prozesses positiv ist. Im Endstadium wird sie wieder negativ. Daraus erklärt es sich, dass Much und Holzmann in ihren ersten Publikationen über 100% positive Reaktionen berichteten, da das Material des Krankenhauses hauptsächlich aus den Formen des Anfangsstadiums und des Propagationsstadiums bestehen.

Ähnlich liegen nach den Nonne-Holzmannschen Nachprüfungen die Verhältnisse bei Paralyse.

Man kann sich das so erklären, dass in den Schlussstadien nicht nur hemmende, sondern auch lösungsbefördernde Stoffe im Blute auftreten, durch die die Hemmungswirkung verdeckt wird. Oder aber man könnte daran denken, dass die Endstadien

der Erkrankungen abgelaufene Prozesse darstellen, bei denen es nicht mehr zur Absonderung von hemmenden Stoffen kommt. Die Degeneration ist dann stabil geworden.

Wie dem auch sei, jedenfalls ist es ausserordentlich bemerkenswert, dass Nervenkrankheiten mit anatomisch nachweisbarer Nervengewebesehädigung dieselbe Reaktion geben wie Psychosen, wo eine bestimmte Gewebsschädigung anatomisch noch nicht nachgewiesen werden konnte. Bei beiden kreisen also dieselben Stoffe im Blute. Es liegt nahe anzunehmen, dass diese vom Zentralnervensysteme herstammen, und dass also auch bei den endogenen Psychosen eine Degeneration von Nervengewebe stattfindet. Die Analogieschlüsse drängen sich so auf, dass ich hier nicht mehr auf weiteres einzugehen brauche.

Jedenfalls eröffnen sich hier der Forscherarbeit ganz neue Gebiete. Etwas sicheres kann noch nicht geboten werden. Wenn man aber bedenkt, wie dunkel und deshalb unheimlich die Psychosen für unsere Erkenntnis waren, dann wird man einen sicheren Schritt vorwärts mit Anerkennung, aber nicht mit Ablehnung begrüssen. Verschiedene chemische Methoden, die uns absolut nicht gefördert haben, hat man auf das genaueste studiert. In der biologischen Methode hat man dagegen etwas handgreifliches vor sich, mit dem man den unsicheren Boden ruhig betreten kann. Freilich Arbeit gehört noch dazu. Leider fehlt es mir selbst an der Möglichkeit, mich auf dieses Gebiet zu konzentrieren. Ich bin der festen Überzeugung, dass bei konzentrierter biologischer und klinischer Arbeit etwas Wesentliches zu Tage gefördert würde. Natürlich liegt in den reinen methodologischen Nachprüfungen nicht des Pudels Kern. Das kann nach Bekanntgabe der Methode jeder. Der Kern aber liegt tiefer.

2. Die Geisslersche Reaktion.

Das Prinzip der Geisslerschen Versuche ist folgendes: Wenn man Tiere mit menschlichem Serum behandelt, so bilden sie Stoffe, die im Reagenzglase mit menschlichem Serum einen Niederschlag bilden, sogenannte präzipitierende Stoffe. Geissler behandelte nun Tiere mit normalem Serum und mit Serum von Geisteskranken. Er sah dann zu, ob die mit Psychoseserum behandelten Tiere nicht nur die gegen die gewöhnlichen Serumstoffe gerichteten präzipitierenden Stoffe gebildet hatten, sondern

ob sie auch daneben noch spezifische, nur gegen bestimmte Stoffe des Psychoseserums gerichtete Präzipitine erzeugt hatten.

Er glaubte nun, derartige Stoffe nachzuweisen. Er zeigte, dass ein mit Psychoseserum vorbehandeltes Tier mit einem Psychoseserum in höherer Verdünnung reagierte als mit einem gewöhnlichen Serum. Zum exakten Nachweise dieses Phänomens zog er dann komplizierte Methoden heran (Absättigungsmethode, Komplementbindungsmethode), auf die hier einzugehen nicht der Platz ist.

Er kam zu folgendem Ergebnisse:

Er behandelte Kaninchen mit Serum von Hebephrenie, Katatonie und Dementia paranoides und fand, dass

1. die mit Dementia paranoides-Serum behandelten Tiere keine spezifischen Stoffe hervorbrachten,

2. die mit Katatonieserum behandelten Tiere Stoffe hervorbrachten, die stark gegen Katatonikerserum und schwach gegen Hebephrenenserum reagierten,

3. die mit Hebephrenenserum behandelten Tiere Stoffe erzeugten, die nur mit Hebephrenenserum reagierten.

Demnach wären die im Hebephrenenserum vorhandenen Stoffe nur zum Teile den im Katatonikerserum vorhandenen artgleich.

Geissler zieht daraus den Schluss, dass die Psychosen Hebephrenie und Katatonie auf Grund der serologischen Befunde zusammengehören, während die Dementia paranoides von ihnen getrennt werden müsse.

Die serologischen Befunde widersprächen also der Lehre Kraepelins, was ja um so weniger sagen will, wenn man sich bewusst bleibt, dass alle Einteilungen, Abgrenzungen und Zusammenfassungen immer ein Gewaltakt des menschlichen Geistes sind, lediglich dazu bestimmt, die menschliche Erkenntnis fördern zu helfen, ohne Anspruch darauf erheben zu können, dass das alles an und für sich so ist.

Ich habe die Befunde von Geissler nachgeprüft und habe sie in einigen Fällen vollkommen bestätigen können, in anderen dagegen nicht. Schlussfolgerungen kann ich nicht ziehen.

Ob es sich bei der Reaktion wirklich um spezifische Stoffe, wie Geissler annimmt, handelt, kann einstweilen ganz gewiss nicht gesagt werden. Es ist wahrscheinlich, dass die die Reaktion hervorrufenden Stoffe identisch sind mit den unspezifischen, durch die Cobragiftreaktion nachweisbaren Stoffen, die sich wohl

kaum von gewöhnlichen im gesunden Organismus vorkommenden Stoffen unterscheiden, sondern nur deswegen nachgewiesen werden, weil sie bei Psychosen in gewissen Stadien in gehäuftem Masse im Blute vorkommen. Und weil Psychosesera sich quantitativ durch den höheren Gehalt an diesen Stoffen von Normalseris unterscheiden, könnten ja auch die Antipsychosesera quantitativ höher reagieren als Normalsera.

Ich bin hier auf die Reaktionen eingegangen, trotzdem praktisch Greifbares noch nicht mit ihnen erzielt worden ist. Aber ich glaubte doch, dass das ehrliche Streben und die Aussicht, ein bisher ungangbares Gebiet wegsam zu machen, einiges Interesse beansprucht. Manchem wird vielleicht daran gelegen sein, die Dinge richtig zu verstehen. Dass der Anfang auf einem neuen Wege besonders schwierig sein muss, ist ohne weiteres verständlich.

3. Die Cobragifthämolyse.

Bringt man gewaschene rote Blutkörperchen mit Cobragiftlösung zusammen, so tritt eine Auflösung der roten Blutkörperchen ein. Das Phänomen als solches ist nicht verschieden von der durch hämolytische Antikörper erfolgenden Blutkörperchen-Lösung. Aber es besteht ein wesentlicher Unterschied zwischen den einzelnen Blutkörperchenarten. Die Erythrozyten vom Menschen, Hunde, Schweine, Pferde, Kaninchen und Meerschweinchen werden direkt vom Cobragifte aufgelöst. Andere Erythrozyten dagegen, wie die vom Rinde, Hammel und Ziege werden nicht vom Cobragifte allein aufgelöst, sondern es muss erst eine Substanz hinzukommen, durch die die Giftwirkung gleichsam aktiviert wird.

Eine solche Substanz ist im Serum vorhanden. Mische ich also Rindererythrozyten + Serum + Cobragift, so tritt eine Hämolyse ein, die bei der Mischung Rindererythrozyten + Cobragift allein ausbleibt. Diese aktivierende Substanz ist auch in dem käuflichen Lezithin vorhanden (Kyes und Sachs). Sie ist aber sicher nicht identisch mit dem Lezithin, da rein dargestelltes Lezithin ganz unwirksam ist.

Der hämolytische Anteil des Cobragiftes ist eine schwache Säure. Man spricht also am besten von einer Cobrasäure. Diese Säure wird von dem Alkali der Erythrozyten aufgenommen. Der Unterschied in der Löslichkeit der einzelnen Blutsorten

erklärt sich aus dem Alkaligehalte der roten Blutkörperchen. Die lösbaren Erythrozyten haben einen grösseren Alkaligehalt als die unlösbaren (B a n g). Prinzipiell verhalten sich alle Blutkörperchensorten gleich.

Wie erklärt sich nun die Wirkung des Giftes? Zur Erklärung reicht der Nachweis der Alkali-Giftverbindung nicht aus. Man nimmt deshalb an (B a n g), dass das Alkali die Cobrasäure aufnimmt. Von dort wird sie auf eine andere Substanz unbekannter Natur (Lipoid) übertragen. Durch die Verbindung des Giftes mit dem Lipoidstoffe wird dann die Hämolyse herbeigeführt. Sowohl Alkali wie Lipoidstoff sind nötig. Fehlt das Alkali, kann das Gift überhaupt nicht a u f g e n o m m e n werden, und fehlt das Lipoid, tritt keine Hämolyse ein.

Die a k t i v i e r e n d e Substanz, die im Serum oder Lezithin vorhanden ist, geht nun eine dissoziable chemische Verbindung mit der Cobrasäure ein und v e r m i t t e l t den Ü b e r g a n g d e s G i f t e s von dem Alkali auf das Lipoid.

Der Austritt des Hämoglobins wird dann wahrscheinlich dadurch herbeigeführt, dass durch die Verbindung des Giftes mit dem Lipoide die Membran der Blutkörperchen verändert wird. Dadurch kommt es zu osmotischen Gleichgewichtsstörungen (vergl. die Hypothese über die hämolytische Antikörperwirkung S. 144).

Alle Schlangengifte enthalten eine erythrozytenlösende Substanz. Doch zeigen die einzelnen Gifte bedeutende quantitative Unterschiede.

Umgekehrt kann nun auch die Cobragifthämolyse nicht gefördert, sondern g e h e m m t werden. Gehemmt wird sie durch c h o l e s t e r i n artige Verbindungen. Wie diese Hemmung zustande kommt, ist noch nicht erklärbar. Nimmt man also eine Mischung von Cobragift + Cholesterin + Menschenblut, so tritt k e i n e Lösung ein, während sie bei der Mischung Cobragift + Menschenblut eintritt.

Auf dem Nachweise dieses H e m m u n g s p r i n z i p e s beruht die bei Psychosen und Nervenaffektionen gefundene Reaktion.

4. Anhang (Saponinhämolyse).

Das Saponin ist ein pflanzlicher Stoff, der ähnliche Blutkörperchen lösende Eigenschaften hat, wie das Cobragift. Es kann wie dieses in seiner Wirkung teils gefördert, teils gehemmt werden.

Ich habe es dann auch in ähnlicher Weise wie das Cobragift geprüft. Ich sah nach, ob ich die hämolysierenden Eigenschaften durch Zusatz menschlicher Sera hemmen konnte. Es lässt sich allerdings in vielen Fällen ein hemmender Einfluss nachweisen. Aber er geht nicht parallel mit dem Ausfalle der Cobragiftreaktion. Eine praktische Bedeutung liess sich nicht feststellen.

Dagegen scheint diese Versuchsanordnung praktisch verwertbar zu sein, wenn man nicht das Serum, sondern den Liquor cerebrospinalis prüft. Hauptmann hat in meinem Institute derartige Untersuchungen angestellt und festgestellt, dass nur in Fällen von Tumor cerebri eine starke Hemmung der Hämolyse eintritt. Die Reaktion ist für die Differentialdiagnostik von Zentralnervensystemserkrankungen zu verwerten.

5. Technik.

Zur Cobragiftreaktion sind drei Reagentien nötig:

1. Menschenerythrozyten. Die Löslichkeit der Erythrozyten verschiedener Personen ist verschieden. Die Reaktion muss angestellt werden mit schwer löslichen Erythrozyten. Solche findet man vor allem bei Dementia praecox-Kranken. Den Unterschied verschiedener Blutsorten möge folgender Versuch illustrieren:

Cobragift 0,2 ccm	0,5 ccm einer 10% Aufschwemmung Erythrozyten von Gesunden	Erythrozyten von Dementia praecox
0,00001	+	0
0,00002	++	0
0,00003	+++	+
0,00004	+++	++
0,00005	+++	+++

+++ = vollkommene Hämolyse.
0 = keine Hämolyse.

Die Resultate sind abgelesen nach 1 St. Aufenthalt im Brutschranke.

Die durch Natriumzitratzusatz (1,5%) gewonnenen Erythrozyten werden durch mehrmaliges Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung von allen Serumbestandteilen befreit.

2. Cobragiftlösung. Diese wird vor jedem Versuche auf den zu benutzenden Blutkörperchenstamm neu einge-

stellt. Als Gebrauchsdosis nimmt man die Menge, die bei einer schwer löslichen Blutkörperchenart nach 1 Stunde deutlich beginnende Hämolyse bewirkt. In dem eben gewählten Beispiele würde also 0,00003 ccm die Gebrauchsdosis sein.

3. Die menschlichen Sera werden in aktivem Zustande verwandt. Sie müssen möglichst frisch sein. Man prüft das Serum in verschiedenen Konzentrationen. Also 0,35, 0,3, 0,2, 0,1 ccm Serum. Die Abstufung der Serummengen ist nötig, weil in manchen Seris nicht nur hemmende, sondern auch lösende Stoffe vorhanden sind. Sind neben den hemmenden sehr viel lösende Stoffe im Serum, so kann bei Anwendung einer Serumdosis von 0,35 ccm die Wirkung der hemmenden Stoffe vollkommen verdeckt werden. Erst wenn die Serumdosis verringert wird, treten die Hemmungsstoffe in Aktion. Die Wirkung liegt also bei einem Optimum. Wird dieses nach oben überschritten, so können die lösenden Stoffe die Wirkung verdecken; wird es nach unten überschritten, so reicht die Menge der Hemmungsstoffe nicht mehr aus, um die Cobrahämolyse zu verhindern.

Es empfiehlt sich also, alle Sera in fallenden Mengen zu prüfen. Dadurch wird man manchmal bei Anwendung kleinerer Serumdosen noch Hemmungsstoffe nachweisen können, deren Wirkung durch das Verhältnis zu den vorhandenen Lösungsstoffen in den grossen Serummengen verdeckt wurde. Man wird durch diese Versuchsanordnung aber auch quantitative Unterschiede aufdecken können in der Wirksamkeit von Seris, die in grossen Dosen positiv reagieren.

Bei jedem Versuche müssen sicher negativ und sicher positiv reagierende Sera als Kontrollen verwandt werden, die nicht zu alt sein dürfen (48 St.). Die Reaktion wird dann abgelesen, wenn die Kontrollsera gelöst sind.

Die Technik der Saponinreaktion schliesst sich ganz an die eben geschilderte an. (S. Med. Klinik 1910, No. 5.)

Die Technik der Geisslerschen Reaktion ist sehr umständlich und aus einem Lehrbuche ganz gewiss nicht einwandsfrei zu erlernen. Wer sich für diese mehr spezialistische Frage interessiert, möge nachlesen: Münchener M. W. 1910, Nr. 15.

VIII.

Methodologisches zur aktiven Immunisierung.

1. Die Immunisierung durch nicht lebensfähiges Krankheitsvirus.

Ein Bakterienextrakt wird in der Weise hergestellt, dass man grosse Agarschalen mit der Kultur beimpft. Dann wird die Kulturmasse abgeschwemmt. Dazu kann man frisches Serum oder destilliertes Wasser benutzen. Für eine Platte benutzt man etwa 15—20 ccm. Die Aufschwemmung wird dann im Schüttelapparate 1—2 Tage geschüttelt. Zur Sterilisierung erfolgt ein Zusatz von 0,5 % Phenol, zu dem man am besten Karbolglyzerin benutzt (Phenol 10, Glyzerin 20, aqua dest. 70). Dann wird zentrifugiert. Man kann dann noch einige Stunden bei 44° sterilisieren, was aber oft überflüssig ist. Das Extrakt muss vor Licht geschützt werden.

Derartige Extrakte kann man zur Immunisierung verwenden. Man geht in der Weise vor, dass man beispielsweise 2 ccm als Anfangsdosis einspritzt, und dann die Einspritzung drei- bis viermal wiederholt in Abständen von etwa 5—7 Tagen. Man kann immer wieder dieselbe Dosis einspritzen, man kann aber auch mit der Dosis allmählich steigern. Ein Schema gibt es nicht. Auf vielen Wegen ist das gewünschte Ziel zu erreichen.

Derartige Extrakte hat man für identisch erklärt mit den Aggressinen (Wassermann und Citron), da auch sie eine Infektionsbeförderung bewirken. Dieser Ansicht wurde indessen von den Erfindern der Aggressinlehre widersprochen.

Mit dem eigentlichen Aggressin gelingt eine Immunisierung noch leichter, als mit den aggressinähnlichen Bakterienextrakten. Vor allem kommen dafür die Aggressinbakterien in Betracht. Aber auch bei den Endotoxinbakterien erweist sie sich im Experimente als vorzüglich.

Die Herstellung des Aggressins geschieht in folgender Weise:

Man injiziert einem Tiere eine virulente Dosis des Erregers in die Bauch- oder Brusthöhle. Nach kurzer Zeit erfolgt der Tod. Das in der Körperhöhle vorhandene Exsudat versetzt man mit Karbolglyzerin (0,5% Phenol) und zentrifugiert es. Die klar zentrifugierte Flüssigkeit, die bakterienfrei ist, enthält das Aggressin. Sie kann noch auf einige Stunden bei 44° zur Sterilisierung gehalten werden. Sie ist vor Licht geschützt aufzubewahren.

Will man ein so erhaltenes Aggressin auf seine infektionsbefördernde Wirkung prüfen, so macht man einen Infektionsversuch in der Weise, dass man einem Kontrolltiere eine nicht tödliche Dosis des Erregers einspritzt. Mehrere andere Tiere bekommen dieselbe Dosis, aber gemischt mit steigenden Mengen des Aggressins. Das Kontrolltier bleibt dann am Leben, während die anderen Tiere sterben. Das Aggressin befördert also die Infektion. Man kann das Aggressin auch 24 Stunden vor der Bakterieninfektion einspritzen.

Diese infektionsbefördernde Wirkung ist bei den einzelnen Bakterienarten verschieden. Bei den reinen Aggressinbakterien (s. Abschnitt IV.) scheinen die Verhältnisse so zu liegen, dass der Tod umso schneller erfolgt, je mehr Aggressin man mit der untertödlichen Bakteriendosis mischt.

Bei den Bakterien mit nicht reiner Aggressinwirkung liegen die Verhältnisse aber anders. Hier beobachtet man häufig ein Optimum. Das zeigt sich in der Weise, dass der Zusatz von niedrigen Aggressindosen die Infektion nicht befördert, aber ebensowenig der Zusatz hoher Aggressindosen. Die Wirkung tritt erst bei den mittleren Dosen ein. Ein Beispiel möge das erläutern:

1.	Maus Nr. 44	**0,3** ccm Exsudat Z. + 0,001 g Staphylokokken	lebt
2.	Maus Nr. 43	**0,2** ccm Exsudat Z. + 0,001 g Staphylokokken	tot nach 6 Tagen
3.	Maus Nr. 42	**0,1** ccm Exsudat Z. + 0,001 g Staphylokokken	lebt (krank)
4.	Maus Nr. 41	**0,05** ccm Exsudat Z. + 0,001 g Staphylokokken	lebt
5.	Maus Nr. 36 (Kontrolle)	0,001 g Staphylokokken	lebt

Die Immunisierung mit Aggressin geschieht nach demselben Prinzipe nach dem alle aktiven Immunisierungen erfolgen. Will man beispielsweise ein Kaninchen immunisieren, so spritzt man ihm etwa 1 ccm Aggressin ein und wiederholt die Einspritzung derselben Dosis in Zwischenräumen von 6 bis 10 Tagen etwa drei- bis viermal. Nach der letzten Einspritzung muss eine Zeit lang bis zur Infektion gewartet werden (am besten 14 Tage bis 3 Wochen).

Durch die erwähnten beiden Methoden ist es möglich, gegen Krankheitserreger zu immunisieren, wo andere Methoden im Stiche lassen. Nun hat man aber für manche Bakterien andere Extraktionsmittel nötig, als die eingangs beschriebenen. So kann man aus den sehr widerstandsfähigen säurefesten Bakterien weder durch Serum noch durch aqua dest. wirksame Stoffe extrahieren. Hier muss man andere Methoden (vor allem chemische) anwenden, die ich im Kapitel Tuberkulose näher besprechen werde. Ich selbst arbeite mit Deycke seit geraumer Zeit daran, ein Extrakt aus den Tuberkelbazillen herzustellen, das alle zur Immunisierung notwendigen Substanzen in wirksamer Form enthält. Und ich denke, dass unsere Methoden zum Ziele führen werden.

Auch für die nicht säurefesten Bakterien kann man sich chemischer Methoden bedienen, um die wirksamen Stoffe zu extrahieren. So kann man sie mit schwacher Kalilauge behandeln und daraus mit Essigsäure eine Eiweisssubstanz gewinnen (Nukleoproteid Lustigs). Wir verwenden seit einiger Zeit das wenig eingreifende Dimethylamin. Denn die Hauptsache bei allen chemischen Methoden ist die Verbindung der völligen Auflösung mit dem Erhaltenbleiben der immunisierenden Stoffe.

Merkwürdigerweise hat man sich die im Experimente mit den Extrakten und Aggressinen gewonnenen Erfahrungen für die Praxis nur wenig zu eigen gemacht. So verwendet man bei der Typhusschutzimpfung der Menschen immer noch abgetötete Bazillen. Die Abtötung erfolgt durch Erhitzen auf 60°.

Man kann nun im Experimente mit derartigen abgetöteten Bazillen sehr wohl eine Immunisierung erzeugen, aber, wie gesagt, erstens nicht gegen alle Erreger, und zweitens nicht in so wirksamer Form. Der Vorteil der Extrakte und Aggressine ist der, dass sie nicht erst durch die Körpersäfte gelöst und dadurch erst eigentlich erschlossen zu werden brauchen, und dass die wirksame Bakteriensubstanz nicht Hitzegraden ausgesetzt ist, die für die immunisierenden Substanzen

nicht belanglos sind. Auch machen sie viel weniger lokale und allgemeine Erscheinungen. So kommt es, dass der durch sie hervorgerufene Schutz länger dauert und intensiver ist, als der durch abgetötete Bakterien hervorgerufene.

Hat man nun ein Tier aktiv immunisiert, so kann man in dem Blute, zumal wenn die Immunisierung künstlich gesteigert ist, Stoffe nachweisen, die auch passiv eine Immunität zu verleihen vermögen.

Ob diese Stoffe rein bakterizider Natur sind, ist noch nicht ausgemacht. Wahrscheinlich beruht ihre Wirkung nicht nur allein auf bakteriziden Stoffen.

Alle derartigen Sera (auch die rein bakteriziden) prüft man nun in der Weise auf ihre Wirksamkeit, dass man feststellt, wieviel ccm des Serums eine Infektion mit der tödlichen Minimaldosis der virulenten Erreger zu verhindern vermag. Man spritzt das Serum dann zusammen mit den Bakterien ein oder man gibt es 1 Tag vor der Bakterieninfektion. Hat man also beispielsweise gefunden, dass für einen Colistamm die tödliche Minimaldosis für Meerschweinchen von 250 Gramm 0,00001 Gramm ist, so überzeugt man sich von der Wirksamkeit des Serums in einer Weise, wie sie am besten aus der Tabelle ersichtlich ist.

Meerschwein Nr.	Vorbehandelt	Infektion	Ausgang
1.	—	0,00001 g Colibazillen	tot nach 48 Stunden
2.	0,001 ccm Coliserum	„	tot nach 48 Stunden
3.	0,005 „ „	„	tot nach 4 Tagen
4.	0,01 „ „	„	lebt
5.	0,05 „ „	„	lebt

Es ist das dasselbe Prinzip, wie wir es bei dem Pfeifferschen Versuche Seite 134 kennen lernten.

Ein durch Aggressine erzeugtes Serum vermag nicht nur eine Immunität passiv zu übertragen, sondern hat auch noch die Eigenschaft, die infektionsbefördernde Wirkung der Aggressine aufzuheben.

Derartige Sera hat man in der Menschenpraxis auch zu Heilzwecken zu verwerten gesucht. Eine Feststellung des Heilwertes für den Menschen stösst aber einstweilen noch auf unüberwindliche Schwierigkeiten. So kann man beispielsweise den Heil-

wert eines Streptokokkenserums für den Menschen durchaus nicht einwandsfrei feststellen. Denn die menschenpathogenen Streptokokken haben oft gar keine Tiervirulenz. Und hat man ihnen eine Tierpathogenität angezüchtet, so sind sie in ihren biologischen Eigenschaften so veränderlich, dass sich keine Rückschlüsse auf ihr Verhalten beim Menschen ziehen lassen.

Man hat sich neuerdings gerade bei der Auswertung des Meningokokkenserums dadurch zu helfen gesucht, dass man die Komplementbindungsmethode oder die Opsoninreaktion für diesen Zweck herangezogen hat. Diese Versuche haben aber zu keinem einwandsfreien Ergebnisse geführt.

2. Vakzinetherapie.

Die aktive Immunisierung mit nicht lebensfähigem Krankheitsvirus benutzt man nun nicht nur zur Immunisierung gesunder Individuen, sondern auch, wie wir sahen, zur Heilung schon erkrankter. Die Anwendung der aktiven Immunisierung bei schon bestehender Infektion nennt man Vakzinetherapie.

Den Gültigkeitsbereich der Vakzinetherapie haben wir im Abschnitte IV. behandelt. Ihre spezielle Anwendung bei Tuberkulose und Lepra werden wir noch bei der Besprechung dieser Krankheiten kennen lernen.

Die Vakzinetherapie der anderen Krankheiten liefert problematische Resultate. Ihre Technik soll hier kurz besprochen werden.

Als Vakzine benutzt man noch fast allgemein abgetötete Bakterienkulturen (1 St. Erhitzen auf 60°). Man kann entweder Bouillonkulturen oder in Kochsalzlösung aufgeschwemmte Agarkulturen nehmen. Die Aufschwemmungen werden mit 0,5 proz. Phenol versetzt und im Schüttelapparate ½ St. geschüttelt, um eine möglichst feine Emulsionierung zu bekommen. Die Agarkulturen kann man vorher abwiegen, oder aber man kann sich über die Menge der Bakterien Aufschluss verschaffen, indem man die Keimzahl vor dem Karbolisieren durch Plattenaussaat feststellt, oder indem man sie im Blutkörperchenzählapparat auszählt. Zu dem Zwecke mischt man die Bakterienaufschwemmung mit Blut zu gleichen Teilen und zählt dann die Blutkörperchen und Bakterien aus.

Derartige Vakzinen sind käuflich bei Parke, Davis & Co., London, zu haben, einige auch in der Kaiser Friedrich-Apotheke, Berlin. Man verwendet aber am besten nicht die käuflichen,

sondern frisch hergestellte Vakzinen. Wenn es möglich ist, benutzt man den aus dem Körper des zu behandelnden Patienten gezüchteten Bakterienstamm.

Merkwürdigerweise hat man sich die auf dem Gebiete der Vakzineimmunisierung mit den Bakterienextrakten und Aggressinen gewonnenen Erfahrungen in der Vakzinetherapie fast garnicht zunutze gemacht. Ich selbst verwende schon seit einiger Zeit Bakterienextrakte (Serum, aqua dest., Dimethylamin) oder Aggressine. Wenn man überhaupt von Erfolgen sprechen kann, so sind sie besser, als die mit den abgetöteten Krankheitserregern erhaltenen. Eine genaue Dosierung ist bei ihnen schwieriger, doch kann man die Extrakte auch auf die dazu benutzten Bakterienleiber berechnen. Das schematisierte Einhalten einer bestimmten Anfangsdosis ist aber auch garnicht so nötig, wie es immer hingestellt wird. Die Hauptsache bei aller Vakzinetherapie ist das Anfangen mit möglichst geringen Dosen und das allmähliche Steigern der Dosis. Die Einspritzungen erfolgen, je nach dem klinischen Befinden, in Abständen von 5—7 Tagen. Sie müssen oft über Monate fortgesetzt werden. Es hat sich mir als gut bewährt, wenn ich die Vakzine mit zugehörigem Immunserum mischte. Dies bekommt man von Menschen, die die betreffende Infektion überstanden haben. In einem grossen Krankenhause sind derartige Leute fast immer vorhanden.

Als Anfangsdosis wählt man am besten eine Menge, die etwa 1 Mill. tote Keime enthält oder der aus etwa 5 Mill. Keimen extrahierten Leibessubstanz entspricht. Bei Benutzung von Aggressin fängt man an mit 1 ccm einer Verdünnung 1:100000.

Die besten Erfolge erhält man noch bei Staphylokokkenerkrankungen. Die Vakzine stellt man sich am besten aus den körpereigenen Staphylokokken dar. Je geringer man die Anfangsdosis wählt, umso besser. Die Steigerung der Dosis muss sehr allmählich geschehen, also etwa immer 1 Million mehr. — Anwendung findet die Methode bei Furunkulose, Akne, Osteomyelitis.

Die Erfolge bei Gonokokkenerkrankungen sind beachtenswert. Die Therapie kommt vor allem in Frage bei gonorrhoischem Gelenkrheumatismus.

Die Erfolge bei Streptokokkenerkrankungen sind sehr zweifelhaft. Indiziert ist die Therapie vor allem bei lokalisierten Infektionen (Lymphangitis, Erysipel, Endokarditis). Auch bei

Pneumokokkenkrankheiten haben wir sie versucht. Die Erfolge sind mässig.

Neuerdings hat man auch für die Coliinfektionen wieder sehr warm die Vakzinetherapie empfohlen, vor allem bei Cystitis, Pyelitis, Endometritis und bei Cholecystitis. Ich selbst habe schon seit 3 Jahren wiederholt die Therapie bei diesen Krankheiten angewandt. Einige Fälle waren beachtenswert, die meisten wenig befriedigend. Eine Colisepsis heilt auch ohne Vakzine. Und die lokalisierten Leiden sind sehr schwer beeinflussbar. Man muss sich da vor kritiklosen Selbsttäuschungen vorsehen. Eine Abnahme der Keimzahl im Urin (!!) spricht natürlich in keiner Weise für die spezifische Beeinflussung einer Colicystitis. Wenn man für die Wirkung einer Colivakzine zu solchen Argumenten seine Zuflucht nehmen muss, dann kann es um die Wirkung nicht allzu hervorragend bestellt sein.

IX.

Die einzelnen Krankheiten und die Beziehungen der Immunitätswissenschaft zu ihnen.

1. Die Toxinkrankheiten.

Diphtherie s. S. 16.
Tetanus s. S. 27.
Dysenterie s. S. 34.
Botulismus s. S. 36.
Schlangengifterkrankung s. S. 36.

---

2. Die Bakterienendotoxinkrankheiten.

Cholera.

a) Diagnose s. S. 129, 133.

b) Therapie.

Ein eklatant wirkendes Heilserum besitzen wir nicht. Es sind vor allem zwei Sera geprüft worden: das bakterizide von Kolle (Bern) und das antitoxische von Kraus (Wien).

Das antitoxische wird gewonnen von Cholerakulturen, die im Reagenzglase ein starkes Gift bilden (El-Tor Vibrio). Dieses Serum besitzt im Tierversuche einen Heilwert. Doch konnte von Pfeiffer gezeigt werden, dass dieser nicht auf den Gehalt des Serums an antitoxischen, sondern an bakteriziden Immunstoffen zu setzen ist.

Auch hat, wie ich schon erwähnte, die letzte Choleraepidemie in Russland gelehrt, dass, wenn man überhaupt von einer Serumwirkung sprechen will, diese hauptsächlich durch das bakterizide Serum erzielt wurde.

Im Tierversuche wirkt das bakterizide Serum glänzend. Aber die menschliche Cholera verläuft ganz anders, als die experimentelle Tiercholera. Der Wirkungsmöglichkeit des Serums stehen auch insoferne grosse Schwierigkeiten entgegen, als es nur schwer an die im Darme wuchernden Bakterien gelangt.

Ein wirklich brauchbares Choleraserum müssen wir also, wenn seine Gewinnung überhaupt möglich ist, von der Zukunft erwarten. —

Günstiger sind die Resultate der Schutzimpfung, und zwar der Schutzimpfung auf aktivem Wege.

Man verwendet dazu einerseits abgetötete Kulturen. Eine kleine Menge dieser abgetöteten Bazillen wird subkutan eingespritzt. Es genügen 0,002 g. Die Kulturen werden durch Erhitzung auf 60° abgetötet, und die so gewonnene Vakzine wird durch Versetzen mit Karbolsäure haltbar gemacht. An der subkutanen Einspritzungsstelle entsteht ein Ödem. Subjektive Beschwerden sind einen Tag lang vorhanden. Es scheint, dass durch diese geringe Vakzinemenge ein hoher Immunitätsgrad erzielt wird, der allerdings nicht so lange anzudauern scheint wie bei den Pocken, aber noch nach einem Jahre vorhanden sein soll.

Die in Indien geübte Schutzimpfung ist etwas anders, weil man hier lebende Kulturen verwendet. Zuerst bekommt der Kranke eine abgeschwächte Kultur eingespritzt, dann eine vollvirulente. Es muss also zweimal geimpft werden. Ob der Schutzeffekt durch vollvirulente Kulturen einem solchen durch abgetötete Kulturen überlegen ist, ist nicht bewiesen. Jedenfalls sind beide Verfahren in der Praxis brauchbar.

In neuerer Zeit hat man auch versucht, aufgeschlossene Choleravibrionensubstanz zur Impfung zu verwenden. Vor allem wurde auf das Nukleoproteid der Vibrionen aufmerksam gemacht (Lustig). Die tierexperimentellen Ergebnisse sind günstig. Die Brauchbarkeit in der Menschenpraxis ist abzuwarten.

Nach den tierexperimentellen Erfahrungen hat man allen Grund, mehr auf diese gelösten Substanzen und auf aggressinartige Stoffe zurückzukommen. Die mit abgetöteten Bazillen ausgeführten Schutzimpfungen wirken zweifellos günstig. Von einem so eklatanten Erfolge wie bei der Pockenschutzimpfung kann allerdings keine Rede sein. Aber doch wird die Zahl der Erkrankungen durch die Impfung wesentlich herabgedrückt. Wenn das schon mit den schwer aufschliessbaren ganzen Bazillen gelingt, so steht zu erwarten, dass die Erfolge mit aufgeschlossener Leibessubstanz und mit Aggressinen noch besser sein werden.

Man könnte auch an Kombinationen von aktivem und passivem Immunisierungsprinzipe denken. Jedenfalls bleibt der Zukunft noch viel überlassen. Was aber die Zukunft auch lehren mag: niemals wird der grossartige hygienische Feldzugsplan Robert Kochs durch eine biologische Schutzimpfung verdrängt werden. Im Gegenteile: Die hygienischen Massnahmen werden für die Prophylaxe der Cholera wohl immer das wichtigste bleiben.

Typhus.

a) Diagnose s. S. 122, 127, 133.

b) Therapie.

Die immunobiologische Therapie bei Typhus ist sehr unbefriedigend. Ein wirksames Serum zu Heilzwecken besitzen wir nicht. So grossartig die Erfahrungen mit einem bakteriziden Serum im Tier versuche sind, ebenso mangelhaft sind die Erfolge beim Menschen. Der Menschentyphus verläuft auch ganz anders, als der tierexperimentell erzeugte Typhus. Vielleicht liegt daran das Versagen beim Menschen. — Auch ein antiendotoxisches Serum besitzen wir nicht. — In neuerer Zeit ist ein antitoxisches Serum empfohlen worden (Chantemesse, Kraus, Meyer-Bergell, Aronson). Wir sahen ja, dass man aus Typhuskulturen toxinähnliche Substanzen darstellen kann. Diese künstlich dargestellten Gifte werden nun zweifellos durch die antitoxischen Sera vernichtet. Aber beim Menschen haben alle diese Sera keine nennenswerte Wirkung. Es spricht das wieder dafür, dass der Typhusbazillus beim Menschen gar nicht oder nur in sehr geringem Masse durch toxinartige Substanzen wirkt, oder dass die künstlich erzeugten Toxine nicht identisch sind mit den beim Menschen vergiftend wirkenden Typhusbazillensubstanzen.

Man hat dann auch eine Vakzinetherapie versucht. Man spritzte abgetötete Typhusbazillen bei schon bestehender Infektion ein. Die Resultate sind nicht befriedigend.

Es bleibt dann noch die Schutzimpfung. Selbstverständlich ist sie versucht worden. Und es wäre ein grosser Segen, wenn es eine erfolgreiche gäbe. Zwar wird man zum Typhusschutz die hygienischen Massnahmen, die Robert Koch uns lehrte, in erster Linie heranziehen. Aber die sind nicht überall heranzuziehen, namentlich da nicht immer, wo der Typhus am gefährlichsten wütet, im Kriege. Starben doch 1870/71 von 33 000 Typhuskranken allein 9000. Auch in China und Südafrika, wo man die hygienischen Schutzmassregeln schon kannte, erforderte die Seuche erschreckend viele Opfer. Wenn hier also

eine Schutzimpfung hülfe, so wäre das ein unschätzbarer Segen. Auch für das Pflegepersonal bei Typhus wäre eine Schutzimpfung wünschenswert.

In der Tat sind nun auch Schutzimpfungen im grösseren Stile durchgeführt worden und zwar ähnlich wie bei Cholera, also mit abgetöteten Bazillen. Es gibt zwei Verfahren, das von Pfeiffer-Kolle und das von Wright.

Pfeiffer-Kolle benutzten abgetötete Agarkulturen. Diese werden in physiologischem Kochsalz so aufgeschwemmt, dass 1 ccm der Aufschwemmung etwa 2 Normalösen Kultur enthält. Die Abtötung erfolgt durch Erhitzen auf 60° (2 St.). Man injiziert das erste Mal etwa 0,2 ccm und wiederholt dann die Impfung einmal (0,5—0,8) oder zweimal (1,0).

Wright benutzte 1—2 tägige Bouillonkulturen, die durch Erhitzen auf 60° sterilisiert werden. Die Bazillen werden ausgezählt. Für die erste Impfung verwendet man etwa 1000 Millionen, für die nach 11 Tagen vorzunehmende Wiederholung 2000 Millionen. (Der Impfstoff ist käuflich bei Park, Davis & Co., London, und in der Kaiser Friedrich-Apotheke, Berlin.)

Beide Verfahren verursachen heftige Lokal- und Allgemeinerscheinungen. An der Impfstelle bildet sich Rötung und Schwellung der Haut. Es kommt häufig zu Lymphangitis. Es tritt Fieber und subjektives Unwohlsein auf.

Man hat auch aktive und passive Immunisierung in Gestalt einer Simultanimpfung zu vereinigen versucht und abgetötete Bazillen mit bakterizidem oder antitoxischem Immunserum gleichzeitig eingespritzt.

In neuerer Zeit hat man auch sogenannte sensibilisierte Bakterien empfohlen, d. h. solche Bakterien, die eine Zeitlang mit Immunserum versetzt werden, und von denen dann durch Auswaschen das Serum wieder entfernt wird. Die Bakterien sind dann mit Immunkörpern beladen. Prinzipiell ist diese Impfung dasselbe wie die Simultanmethode, nur dass man das überflüssige Serum vermeidet.

Die bisherigen Erfolge mit der Schutzimpfung sind durchaus mässig. Das ist umso betrübender, als auf dieses Gebiet eine grosse Menge angestrengter Arbeit verwandt wurde. Es sind zwar im Blute der Kranken bakterizide Stoffe nachweisbar. Aber daraus sieht man nur, dass allein das Vorhandensein bakterizider Immunstoffe nicht ausreicht, vor der Krankheit zu schützen.

Es wird der Zukunft die Entscheidung überlassen bleiben, ob man mit aggressinartigen Stoffen weiterkommen wird.

Auf diese wird man einstweilen in erster Linie sein Augenmerk zu richten haben.

Paratyphuserkrankungen.

Paratyphus B. ist eine recht häufige Erkrankung. Paratyphus A. ist sehr selten. Die Bazillen des Paratyphus A. stehen biologisch den Typhusbazillen sehr nahe. Die Bazillen des Paratyphus B. unterscheiden sich dagegen biologisch in ausgesprochenem Masse. Einmal werden sie im Reagenzglase quantitativ viel weniger von menschlicher und tierischer Blutflüssigkeit angegriffen als Typhusbazillen. Und dann besteht auch ein grosser Unterschied in dem Verhalten gegenüber normalem Serum und Plasma. Während nämlich, wie erwähnt, die Typhusbazillen sowohl von normalem Serum wie von klarzentrifugiertem Plasma stark abgetötet werden, ist das Plasma gegenüber Paratyphus B.-Bazillen völlig wirkungslos. Das ist umso auffallender, als das Serum nur humorale, das Plasma aber humorale + leukozytäre Bakteriozidine enthält. Paratyphus B.-Bazillen verhalten sich in dieser Hinsicht genau umgekehrt wie virulente Streptokokken. (M u e h, Z e i s s l e r, H ö s s l i.)

Die D i a g n o s e auf Paratyphus kann mit denselben Reaktionen und in derselben Weise gestellt werden, wie die Typhusdiagnose. Ich verweise deshalb auf das dort Erörterte.

Was die biologische T h e r a p i e betrifft, so unterscheidet sie sich in nichts von der beim Typhus versuchten. D. h. sie ist ebenso unzulänglich.

Colierkrankungen.

Die D i a g n o s e ist leicht und erfordert keine Immunitätsreaktionen. —

Von Colierkrankungen kommen hauptsächlich in Betracht: Appendizitis, Peritonitis, paranephritische Abszesse, Colisepsis, Cholecystitis, Pyelitis, Cystitis.

Von diesen gehören die A p p e n d i z i t i s, P e r i t o n i t i s und die A b s z e s s e mit ihrem massenhaften Bakterien- und Eitergehalte dem Chirurgen; dem inneren Mediziner wohl nur in soweit, als er sie nach chirurgischen Prinzipien, d. h. durch Inzision oder Punktion behandelt. Es wäre aber gewiss in vielen Fällen wünschenswert, wenn die chirurgischen Massnahmen durch ein spezifisches Mittel u n t e r s t ü t z t werden könnten.

Die C o l i s e p s i s ist eine recht langsam verlaufende und deshalb lästige Erkrankung. Bei geeigneter Behandlung führt sie indessen niemals zum Tode. Im letzten Grunde ist hier also

ein spezifisches Heilmittel entbehrlich; wenn man nach einem verlangt, so geschieht es, um den Krankheitsverlauf abzukürzen, welche Abkürzung ja gewiss sehr wünschenswert ist.

Es bleiben also vor allem die Schmerzenskinder aus der Reihe der Colikrankheiten: Pyelitis und Cystitis. Beide sind dem Arzte wie dem Kranken äusserst lästig. Wenn sie an sich auch nicht gefährlich sind, so verursachen sie dem Kranken doch so unangenehme subjektive Störungen, die häufig eine Rückwirkung auf das Nervensystem zeigen, dass eine gründliche Heilmethode sehr erwünscht wäre.

Man hat sich nun bei der Pyelitis und Cystitis auf die verschiedenste Weise zu helfen gesucht, da weder innere noch äussere Mittel zu einem befriedigenden Dauerresultate führen. Man hat vor allem die Vakzinetherapie herangezogen (s. S. 199). Ich habe davon allein keine Dauerresultate gesehen. Auch kann ich unmöglich eine vorübergehende Abnahme der Bazillenmenge im Urin (!) als eine Wirkung der Vakzinetherapie ansehen.

Man hat dann weiterhin die bakteriziden Kräfte des normalen Serums zu benutzen versucht. Man sagte sich, dass man in die Blase ein Desinfizienz einführen müsse, das einerseits die Blasenschleimhaut nicht reizt, andererseits die Bakterien stark abtötet. Ein solches Desinfizienz in idealer Form ist scheinbar gewöhnliches Blutserum. Da dieses die bakterizide Kraft aber nur bei Gegenwart von Komplement entwickelt, so muss es natürlich in frischem Zustande eingespritzt werden. Das ist oft vernachlässigt worden. Aber ausserdem ist man auch sonst noch ganz kritiklos vorgegangen. Man ging nämlich einfach von der Voraussetzung aus, dass alle menschlichen Colistämme vom Serum abgetötet werden. Das ist aber ganz irrig. Es verhalten sich erstens nicht alle Sera gleich. Also beispielsweise wird ein bestimmter Colistamm wohl von menschlichem, aber nicht von Pferdeserum abgetötet und umgekehrt. Und zweitens werden manche Colistämme überhaupt nicht vom Serum abgetötet, sondern nur vom Plasma. Eine wahllose Serum einführung in die Blase ist also durchaus kritiklos. Die Colibazillen sind eben keine einheitliche Gattung. Es gibt da die allergrössten biologischen Unterschiede. Ich habe ausgedehnte Untersuchungen darüber anstellen lassen und unter anderem gefunden, dass manche Colibazillen abgetötet werden vom Serum und Plasma, andere — das sind die meisten — nur vom Plasma, andere endlich nur vom Serum. Ich habe die Versuche noch nicht an anderer Stelle veröffentlicht. Es ergaben sich die interessantesten biologischen

Feststellungen, die mich in späterer Zeit vielleicht zu einer ausführlichen Darstellung veranlassen werden. Jedenfalls verhalten sich die einzelnen Colistämme untereinander sehr verschieden. Und wenn man mit Einführung von normalen Blutflüssigkeiten bei Cystitis und Pyelitis vorgehen will, so muss man das kritsch tun und vor allem die Plasmastoffe (leukozytäre Bakteriozidine) berücksichtigen.

Ich habe auch versucht, aus einer Menge biologisch differenter, aus menschlichen Krankheitsherden gezüchteter Colibazillen mit Ruete und Enoch ein hochwertiges Coliimmunserum herzustellen. Seine Wirkung im Tierversuche ist gut. Ob und wo es sich beim Menschen bewähren kann, weiss ich noch nicht. Da dieses Immunserum im Gegensatze zum Normalserum auf alle bisher geprüften Colistämme bakterizide wirkt, so wäre in erster Linie ein Versuch mit Lokalapplikation bei Cystitis und Pyelitis zu machen (unter Hinzufügung von Komplement), der sich in einigen Fällen schon bewährt hat.

Streptokokkenkrankheiten.

Die Streptokokken sind deshalb so schwer zu beeinflussen, weil sie eine grosse Polyvalenz zeigen. Durch die Untersuchungen Schottmüllers haben wir verschiedene Streptokokkenarten mit verschiedener klinischer Bedeutung kennen gelernt. Nun findet man aber häufig bei Frauen in der Scheide Streptokokken, die sich von typischen Erysipelstreptokokken nicht unterscheiden lassen, ohne dass die Frauen dabei irgendwelche Krankheitserscheinungen haben. Sind diese Streptokokken nun für den Menschen virulent? Oder können sie, wenn sie in den Säftestrom des Organismus gelangen, virulent werden? Gibt es Mittel, durch die ein avirulenter oder schwachvirulenter Streptokokkus plötzlich im Körper zu einem virulenten werden kann?

Das sind Fragen, die einstweilen noch garnicht beantwortet sind, die aber zu allererst beantwortet werden müssen, ehe man an eine rationelle Bekämpfung der Streptokokkenkrankheiten denken kann. Schottmüller und ich beschäftigen uns deshalb schon seit einiger Zeit mit der Frage. Wir gingen dabei aus von Untersuchungen Bergers. Dieser versuchte die Virulenz der Streptokokken aus ihrer Phagozytierbarkeit zu bestimmen. Er benutzte dafür die Erfahrung, dass virulente Erreger schlecht, avirulente dagegen gut von Leukozyten (bei Gegenwart von Serum) gefressen werden. Bringt

man — wie wir das tun — Streptokokken in leukozytenhaltiges Natriumzitratplasma, so kann man leicht ihre Phagozytierbarkeit feststellen. Unsere Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen und erfordern noch eine längere Zeit. Vielleicht führen sie uns aber zum Ziele.

Jedenfalls geht die Tierpathogenität der Streptokokken mit ihrer Menschenpathogenität absolut nicht parallel. Wahrscheinlich liegen die Verhältnisse so, dass hochvirulente Menschenstreptokokken (aus Sepsisblut) durch die Übertragung auf den Tierkörper in ihrer Menschenpathogenität tiefgreifend verändert werden. Entscheiden können wir derartige Fragen erst, wenn wir ein sicheres Mittel zur Prüfung der Menschenvirulenz haben (s. oben).

Einstweilen liegen die Verhältnisse so, dass die Erzeugung brauchbarer Streptokokkensera durchaus gescheitert ist. Alle im Handel befindlichen Sera zeigen im Tierversuche wohl eine deutliche und oft sehr gute Schutz- und Heilwirkung. Beim Menschen dagegen versagen sie vollkommen. Wenn einige Fälle bei Serumverabreichung in Heilung ausgingen, so sagt das wenig, da ein ebensolcher Prozentsatz von Spontanheilungen vorkommt, und da die Serumwirkung niemals eklatant zu sehen ist.

Im Handel befinden sich Sera von Meyer-Ruppel (Höchst), Aronson (Schering-Berlin), Menzer (Merck), Tavel, Moser (Staatl. Seruminstitut-Wien). Das zuletzt genannte soll sich gegen die Scharlachstreptokokken richten und war gedacht als Heilmittel des Scharlach (Injektion von 200 ccm Serum).

Keines dieser Sera zeigt eine zuverlässige Wirkung.

Über Vakzinetherapie bei Streptokokkenkrankheiten s. S. 198.

Jedenfalls ist die immunobiologische Therapie bei Streptokokkenkrankheiten durchaus mangelhaft. Auf dem bisher beschrittenen Wege kommen wir nicht weiter. Am besten wäre es, ihn deshalb ganz zu verwerfen und irgendwie von neuem anzufangen. Ich glaube, dass man es einmal mit den unspezifischen bakteriziden Leukozytenstoffen versuchen muss.

Auch eine Schutzimpfung mit abgetöteten Bazillen hat man versucht, vor allem zur Verhütung von Puerperalinfektionen. Ob durch aktive Immunisierung ein nennenswerter Erfolg wird zu erzielen sein, ist fraglich, vor allem wegen der Polyvalenz der Streptokokkenstämme.

In einigen Fällen habe ich (bei Puerperalinfektionen) von Bluttransfusionen nicht schlechte Resultate gesehen. Der Gedanke, der mich zum Vorschlage einer Bluttransfusion trieb, war der, dadurch eine Zuführung unverbrauchter leukozytärer Bakteriozidine zu bewirken.

Anhangsweise will ich hier erwähnen, dass die gefährlichen Puerperalinfektionen zumeist durch Streptokokken verursacht werden. Schottmüller hat darüber ausgedehnte Untersuchungen angestellt. Wo keine aeroben Streptokokken zu züchten waren, fand er häufig anaerobe. Gegen die anaeroben Streptokokken besitzen wir kein immunobiologisches Bekämpfungsmittel.

Auch durch den anaerob wachsenden Bazillus emphysematosus werden Puerperalinfektionen hervorgerufen. Gegen ihn sind wir einstweilen machtlos. Man kann auch hier noch die Aufmerksamkeit lenken auf die unspezifischen bakteriziden Stoffe.

Pneumokokkenkrankheiten.

Auf diagnostischem Gebiete hat man von der Immunitätswissenschaft nicht viel verlangt, da die Pneumokokkenkrankheiten durch klinische und bakteriologische Methoden meistens ohne Schwierigkeit diagnostiziert werden können. —

Therapeutisch hat man vor allem eine Serumtherapie versucht. Die Sera werden gewonnen von Pferden, die mit verschiedenen Pneumokokkenstämmen vorbehandelt werden (Römer sches Serum, Höchst, Merck sches Serum).

Es handelt sich um bakterizide Sera. Die Wirkung der Sera hat man theoretisch dadurch erklären wollen, dass sie vornehmlich die Phagozytose befördern. Das ist ja aber selbstverständlich, dass ein bakterizides Serum phagozytosebefördernd wirkt, da bakterizide und opsonische Stoffe dasselbe sind. Man beobachtet fernerhin nach Einspritzung der Sera eine Vermehrung der Leukozyten. Und man sagte deshalb, auf dem irrigen Metschnikoffschen Standpunkte stehend, durch die Fresstätigkeit der Leukozyten würden die Kokken abgetötet und dadurch die Krankheit günstig beeinflusst. Nun kann man aber aus einer Leukozytose gar keine Schlüsse ziehen auf eine „spezifische" Serumwirkung. Denn eine solche Vermehrung der Leukozyten

tritt auch ein nach Einspritzung von ganz normalem Pferdeserum. Andererseits ist zuzugeben, dass die Leukozyten bei dem Infektionsprozesse sicherlich eine Rolle spielen. Und das teils als Lieferanten der leukozytären Bakteriozidine, teils als Vernichter der Endotoxine. Nur dass man zur Befeuerung dieser unspezifischen Leukozytenfähigkeit gar keine spezifischen Immunsera nötig hat. Das geht, wie gesagt, auch mit Normalseris.

Also diese zuletzt genannten theoretischen Erwägungen sprechen keineswegs für die spezifische Wirksamkeit der Sera. Nun könnte in praxi ja aber doch, trotz der theoretischen Missgriffe, eine gute und spezifische Wirkung der Immunsera vorhanden sein. Leider aber sind die bisher gemachten Erfahrungen durchaus nicht beweisend für eine eklatante Wirkung.

Am meisten angewandt wird das Serum in der Augenheilkunde beim Ulcus serpens. Durch Einspritzen von 10—20 ccm Serum soll der Prozess in vielen Fällen zum Stillstande kommen können. Es wird empfohlen, die Einspritzung zu wiederholen, bis ein deutlicher Stillstand der Entzündung zu sehen ist. Auch 1—2 stündliches Einträufeln von Serum in den Konjunktivalsack wird empfohlen.

Auch bei Pneumonie ist das Serum versucht. Ich selbst habe keine wesentlichen Erfolge bei dieser Krankheit gesehen. Von anderen Seiten konnte ebenfalls keine wesentliche Beeinflussung des Prozesses durch Seruminjektion konstatiert werden. Einige Kliniker glauben indessen, in einigen Fällen eine günstige Einwirkung gesehen zu haben, wenn sie 10—20 ccm injizierten und die Injektion wiederholten. Beweisend ist ihr Tatsachenmaterial indessen nicht. Es wird vielfach lediglich aus einer Veränderung der Leukozytenzahl auf eine günstige Einwirkung des Serums geschlossen. Wenn man derartiges zum Beweise heranziehen will, soll man erst Kontrollversuche mit normalem Pferdeserum machen und sehen, ob nicht der Prozess dadurch in ähnlichem Sinne beeinflusst wird.

Ganz versagt haben die Sera bei Pneumokokken meningitis und Peritonitis.

Zu prophylaktischen Zwecken hat man auch eine Einspritzung von abgetöteten Pneumokokkenkulturen (Merck-Darmstadt) empfohlen, die man eventuell mit einer Serumeinspritzung kombinieren kann. Irgendwie Hervorragendes ist damit nicht erreicht worden.

Meningokokkenkrankheiten.

In neuerer Zeit mehren sich die Stimmen, die von einer sehr günstigen H e i l wirkung des Meningokokkenserums bei Meningitis cerebrospinalis sprechen.

Nun ist aber die Meningitis cerebrospinalis in ihrem Krankheitsverlaufe ausserordentlich schwer zu beurteilen. Ich habe Fälle gesehen, wo nach der Serumeinspritzung das Fieber plötzlich abfiel. Aber ich habe andere Fälle gesehen, wo ein solcher plötzlicher Fieberabfall auch o h n e Seruminjektion einsetzte. Solchen Fieberabfall hätte man, wenn der Kranke am Tage vorher Serum bekommen hätte, sicherlich auf Kosten des Serums gesetzt.

Man muss also bei der Beurteilung der Serumwirkung im e i n z e l n e n Falle sehr kritisch sein. Man ist im einzelnen Falle zu vielen Täuschungen ausgesetzt. Indessen kann man die Unzulänglichkeit des Einzelurteils einigermassen verbessern durch grössere s t a t i s t i s c h-e p i d e m i o l o g i s c h e Erfahrungen. Und diese sprechen nun in der Tat sehr f ü r d a s S e r u m. Es konnte nachgewiesen werden, dass bei den mit Serum behandelten Fällen die Mortalität auf die Hälfte, ja auf ein Viertel gegenüber den nichtbehandelten Fällen herabsank.

E s e m p f i e h l t s i c h a l s o a u f j e d e n F a l l, d a s S e r u m w e i t e r z u p r ü f e n.

Meningokokkenserum wird an verschiedenen Stellen hergestellt. Die einzelnen Sera unterscheiden sich nicht voneinander. Sie sind auch alle nach den bekannten Immunisierungsprinzipien hergestellt, indem die Tiere (Pferde) teils mit abgetöteten und später mit virulenten Kokken behandelt werden, teils allein mit Kokkenextrakten, teils mit Extrakten und später mit virulenten Kokken. Die Methoden sind uns ja hinlänglich bekannt (s. S. 72 f.), und es ist erfreulich, dass jede von ihnen zum Ziele führt. — Unentgeltlich abgegeben wird das Serum in Deutschland vom Institute für Infektionskrankheiten. Käuflich ist es erhältlich von Höchst und Merck-Darmstadt. In der Schweiz wird es im Schweizer Seruminstitute, in Amerika im Rockefeller Institute hergestellt.

Eine allgemeingültige Prüfungsart des Serums gibt es nicht. Seine Wirkung gegenüber lebenden Meningokokken im Tierversuche zu prüfen, stösst wegen der wechselnden Tiervirulenz der

Meningokokken auf Schwierigkeiten. Ein Versuch, im Reagenzglase durch die Komplementbindungsreaktion den Wert des Serums quantitativ zu bemessen, hat ebenfalls keine einwandsfreien Resultate ergeben. Neuerdings hat man versucht, die Opsoninreaktion als Gradmesser heranzuziehen. A priori sollte man meinen, dass diese ebensowenig zum Ziele führe, wie die Komplementbindungsreaktion. Denn durch beide werden ja dieselben Stoffe nachgewiesen. Doch scheint in der Tat der quantitative Nachweis der opsonischen Wirkung praktisch brauchbare Resultate zu geben. Das ist ja auch an sich erklärlich, da durch alle Antikörperreaktionen zwar qualitativ, aber nicht quantitativ dieselben Stoffe nachgewiesen werden.

Das Serum muss intralumbal eingespritzt werden. Subkutan ist es wirkungslos. Es wird vor der Einspritzung Liquor abgelassen und dann 30—40 ccm beim Erwachsenen (bei Kindern 10—20) injiziert. Die Injektionen können unbeschadet täglich solange wiederholt werden, bis eine Beeinflussung der Krankheit zu konstatieren ist. Ebenso wie beim Diphtherieserum zeigt sich auch hier eine umso bessere Wirkung, je früher nach dem Krankheitsausbruche das Serum eingespritzt wird.

Staphylokokkenkrankheiten.

Die Diagnose der Staphylokokkenkrankheiten ist durch die Immunobiologie nicht wesentlich gefördert, zumal auch kein besonderer Grund dazu vorlag.

Therapeutisch hat man eine Serumtherapie versucht, die aber vollkommen versagt hat.

Dagegen bieten die chronischen Staphylokokkeninfektionen ein gutes Versuchsfeld für die Vakzinetherapie. Wenn überhaupt, so hat die Vakzinetherapie bei den Staphylokokkeninfektionen auf Erfolg zu hoffen. Für eine solche Therapie in Betracht kommen

Akne,
Furunkulosis,
Mastitis,
Osteomyelitis,
Otitis.

Über die Technik s. S. 197.

Gonokokkenkrankheiten.

S. Vakzinetherapie S. 197, 198.

Pest.

Zu diagnostischen Zwecken hat man die Agglutination herangezogen.

Die Bekämpfung der Pest muss in erster Linie den hygienischen Massnahmen überlassen bleiben. Diese können wesentlich unterstützt werden durch eine immunobiologische Schutzimpfung, die auf dreierlei Weise erfolgen kann: durch aktive, durch passive und durch simultane Immunisierung.

1. Die aktive Immunisierung ist zuerst von Haffkine in Indien in grossem Stile und mit gutem Erfolge angewandt. Haffkine impft mit abgetöteten Bouillonkulturen.

Pfeiffer hat dann die Haffkinesche Methode verbessert, indem er abgetötete Agarkulturen benutzte. Die Bouillonkulturen sind in ihrer Virulenz schwankend, die Bazillen werden in ihnen abgeschwächt; und das bedeutet für die Pestimmunisierung einen Nachteil. Dieser Nachteil wird durch Benutzung der Agarkulturen vermieden. Diese sind in ihrer Virulenz nicht so schwankend.

Ferner sind aggressinartige Flüssigkeiten verwandt worden. Auch ein aus Pestbazillen gewonnenes Nukleoproteid soll gute Erfolge gezeitigt haben (Lustig).

Nicht nur mit abgetöteten, auch mit abgeschwächten Pesterregern ist eine Schutzimpfung versucht worden. Die Bazillen werden durch Züchtung bei einer Temperatur von 42—43° auf Alkohol enthaltenden Nährböden abgeschwächt. Die so abgeschwächten Bazillen sind für den Menschen vollkommen unschädlich.

2. Die passive Immunisierung geschieht durch Pestsera. Als solche kommen in Betracht: Serum aus dem Pasteurinstitute (Paris) und aus dem Seruminstitute in Bern. Beide sind hergestellt durch Behandlung mit abgetöteten, später lebenden Bazillen. Ein Serum von Lustig ist mit dem oben erwähnten Nukleoproteide gewonnen. Ein Serum von Terni-Bandi ist mit Aggressin, eins von Markl mit Pestkulturfiltraten hergestellt. Auf das mit Aggressin hergestellte wird man in Zukunft in erster Linie zu achten haben. Einstweilen ist es im Grossen noch nicht genügend erprobt, um ein Urteil zuzulassen.

Die Serumeinspritzung (20—100 ccm) schützt nur auf einige Tage. Sie hat also nur einen begrenzten Wert. Dieser tritt da

zutage, wo es sich darum handelt, eine sofortige Immunisierung zu setzen (Ärzte).

Die aktive Immunisierung ist also an sich bedeutend besser. Will man dagegen den Vorteil der passiven Immunisierung (sofortiger Impfschutz) mit dem Vorteile der aktiven (langdauernder Impfschutz) verbinden, so wählt man die

3. Simultane Immunisierung. Man verbindet also die Einspritzung irgend eines Serums mit der Einspritzung irgend eines aktiven Immunisierungsmittels.

Eine Schutzimpfung gegen Pest ist also möglich, und zwar auf den verschiedensten Wegen. — —

Die Pestsera hat man nun auch zu Heilzwecken benutzt. Die Heilerfolge sind sehr umstritten. Eine sichere Heilwirkung ist mit den bisher geprüften Seris nicht vorhanden.

---

3. Protozoenkrankheiten.

Wir werden nicht irre gehen, wenn wir die folgenden Krankheiten auf Protozoeneinwirkung zurückführen. Zwar ist für viele der Nachweis des Virus noch nicht geglückt. Es spricht aber sehr viel dafür, dass es sich um protozoische Lebewesen handelt.

Pocken.

Das Virus der Pocken hat mit dem Virus anderer Krankheiten das überein, dass es gegen Glyzerin widerstandsfähig ist, und dass es durch die engsten Filter filtrierbar ist. Ebenso filtrierbar ist das ebensowenig sicher bekannte Virus der Lyssa, der Hühner-, Rinder- und Schweinepest, des Gelbfiebers, u. a.

Die Pockenschutzimpfung ist die Tat Jenners, die erste und grossartigste Tat auf dem Gebiete der aktiven Immunisierung. Ihr Geburtsjahr ist das Jahr 1796.

Jenner fand, dass die Kuhpocken für den Menschen nicht so virulent waren wie die Menschenpocken. Diese Kuhpocken stellten also ein auf natürlichem Wege erzeugtes, abgeschwäch-

t e s Virus für den Menschen dar. Und es gelang nun der Nachweis, dass durch Impfung mit diesem abgeschwächten Virus der Mensch auch vor einer späteren Infektion mit Menschenpocken geschützt bleibt.

Jahrzehntelang wurde die Schutzimpfung in der Weise ausgeführt, dass Kuhpocken von Mensch zu Mensch übertragen wurden. Um die Möglichkeit der Mitübertragung von ansteckenden Krankheiten zu vermeiden, gebraucht man jetzt Kuhpockeninhalt, der von Tieren gewonnen wird.

Die Dauer der durch die Impfung hervorgerufenen Immunität ist sehr lang, aber natürlich nicht immerwährend. Man rechnet durchschnittlich 10 Jahre. In Deutschland ist deshalb eine doppelte Impfung eingeführt. Eine Zwangsimpfung in späteren Jahren stösst auf Schwierigkeiten. Dass sie aber nicht nutzlos ist, zeigen die Impfungen beim Militär.

Bei allen anderen Seuchenbekämpfungen spielen die hygienischen Massnahmen eine grosse, oft die führende Rolle. Bei der Pockenbekämpfung treten sie gegenüber der Impfung ganz in den Hintergrund. In einem um so glänzenderen Lichte steht deshalb die Tatsache, d a s s e s m ö g l i c h i s t, d u r c h e i n e o r d n u n g s m ä s s i g d u r c h g e f ü h r t e I m p f u n g e i n L a n d v o l l k o m m e n v o n d e n P o c k e n z u s ä u b e r n. Das ist eine therapeutische Leistung, wie sie nirgends auf irgend einem anderen Gebiete der Medizin aufzuweisen ist.

Für die ordnungsgemässe Durchführung ist aber ein staatlicher Zwang unbedingt erforderlich. Und wenn sich noch mancher gemüssigt fühlt, gegen diese Zwangsimpfung — ja womöglich gegen die Schutzimpfung überhaupt — anzukämpfen, so grenzt das wirklich an Wahnsinn.

Tollwut.

Die Krankheit ist von alters her bekannt. Ihr Wesen ist uns durch die genialen Arbeiten P a s t e u r s klargelegt.

P a s t e u r stellte fest, dass gewisse Organe des an Tollwut gestorbenen Tieres den Erreger der Tollwut wie in Reinkultur enthielten: nämlich Gehirn und Rückenmark. Das Virus wandert also von der Bisswunde bis zum Zentralnervensysteme, und zwar nicht wie beim Tetanus nur das Gift, sondern wahrscheinlich das l e b e n d e Virus. Man kann Wut experimentell erzeugen,

wenn man Tiere mit dem Gehirn von an Wut gestorbenen Tieren intradural infiziert.

Grosse diagnostische Bedeutung haben eigentümliche, von Negri entdeckte, im Zentralnervensysteme vorkommende Gebilde erhalten: die Negri schen Körperchen. Diese Körperchen finden sich nur bei Wut. Vielleicht haben gewisse granuläre Gebilde in ihnen etwas mit dem Wuterreger zu tun. —

Eine Serumtherapie ist bei Wut versucht worden. Im Tierexperimente liess sich zeigen, dass eine solche möglich ist. Wenn man ein Wutserum mit infektiösem Materiale — also mit Gehirnemulsion tollwütiger Tiere — mischt, so ist das Material nicht mehr infektiös. Die Erreger sind abgetötet.

Beim infizierten Menschen haben sich diese Sera als Heilmittel nicht bewährt. Ihre mangelhafte Wirkung ist vielleicht auf dieselbe Ursache zurückzuführen wie das häufige Versagen des Tetanusserums: das an sich wirksame Serum kommt an das im Nervensysteme stabilierte Virus nicht heran. Wir werden also von solchem Serum als Heilmittel auch in Zukunft nicht viel zu erwarten haben.

Dagegen erscheint es aussichtsreich, ein solches Serum als passives Schutzimpfungsmittel anzuwenden. —

Einstweilen hat sich als das beste Mittel, die schädlichen Folgen einer Bisswunde zu bekämpfen, die Tollwutschutzimpfung auf aktivem Wege bewährt.

Es handelt sich dabei um eine Vakzinierung bei schon bestehender Infektion. Hier liegen aber die Verhältnisse besonders günstig. Denn die Inkubationszeit ist äusserst lang. Sie beträgt kaum weniger als 6 Wochen, meistens mehr, bis zu ¾ Jahren. Hier kann man also die Kranken mit einer rechtzeitig einsetzenden Schutzimpfung vor dem Ausbruche der Infektion noch aktiv immunisieren. Die Kranken haben dann beim eigentlichen Ausbruche der Infektion genügend Schutzstoffe, um mit dem Erreger fertig zu werden. Durch die Impfung wird also keineswegs der in den Körper hineingelangte Wuterreger unschädlich gemacht, sondern nur der Körper zur Bildung von Immunstoffen angeregt. Durch diese Verhältnisse nimmt die Vakzinierung der Tollwut eine Ausnahmestellung ein.

Es muss hier kurz auf Pasteurs grossartige Arbeiten eingegangen werden. Pasteur versuchte nach Jenners Vorgange, ein abgeschwächtes Virus darzustellen. Er fand nun folgendes: Impft man Kaninchen mit dem Hirne eines

tollen Hundes, so erkranken sie nach 14 Tagen. Dieses aus dem Hunde im Kaninchenkörper gezüchtete Virus wird als Strassenvirus bezeichnet. Impft man nun von einem Kaninchen, das an Strassenwut gestorben ist, immer weiter auf Kaninchen, so sterben die Tiere mit immer kürzer werdender Inkubationszeit, bis die Inkubation endlich auf 7 Tage anlangt. Die Inkubation bleibt dann auf diese Zeitdauer eingestellt. Ein solches durch Kaninchenpassage in seiner Pathogenität verändertes, auf eine bestimmte Inkubation eingestelltes Virus heisst Virus fixe. Für den Menschen ist übrigens das Virus fixe viel weniger infektiös als das Strassenvirus.

Pasteur nahm nun von Kaninchen, die an Virus fixe starben, das Rückenmark heraus und trocknete es. Ein Mark, das einen Tag getrocknet ist, ein sogenanntes eintägiges Mark, ist noch vollvirulent für Tiere. Von Tag zu Tag nimmt dann die Virulenz des Markes durch das Trocknen ab. Vom 6. bis 8. Tage ist die Virulenz erloschen.

Solche getrockneten Marke werden zur Schutzimpfung verwandt. Man beginnt mit der Einspritzung von avirulentem Marke. Dann steigt man immer höher, bis die Gebissenen zum Schlusse frisches, für Tiere vollvirulentes Mark erhalten.

Für die Reihenfolge, in der das Mark eingespritzt wird, gibt es eine ganze Reihe von Schemata. Das Mark wird jeden Tag, meist 21 Tage lang, gegeben.

Im Gegensatze zur ursprünglichen Pasteurschen Vorschrift ist man in neuerer Zeit mit Erfolg dazu übergegangen, von vornherein mit nicht abgeschwächtem Virus fixe zu immunisieren.

Für die Impfungen gibt es staatliche Zentralstellen. Die deutsche ist in Berlin im Institute für Infektionskrankheiten. Hierhin werden von den Ärzten die infizierten Personen gesandt. Gleichzeitig ist womöglich der Kopf des Infektionstieres oder dessen Gehirn (in Glyzerin) einzuschicken, damit durch Tierimpfung und Nachweis von Negrischen Körperchen die Diagnose gesichert werden kann.

In Rumänien impft man neuerdings nach einer Methode, die eine etwas modifizierte Simultanmethode ist. Man gibt sehr früh vollvirulentes Mark und in den Zwischenzeiten Tollwutserum.

Das Schema einer in Berlin üblichen verstärkten Behandlung sei hier wiedergegeben:

Behandlungstag	Alter des Markes	Injizierte Menge in ccm einer Verreibung von je 1 ccm Mark in 5 ccm Bouillon
1	8—7—6	1,5
2	4—3	1,5
3	5—4	1,5
4	3	2,0
5	3	2,0
6	2	1,0
7	2	1,0
8	1	1,0
9	5	2,0
10	4	2,0
11	4	2,0
12	3	2,0
13	3	2,0
14	2	2,0
15	2	2,0
16	4	2,0
17	3	2,0
18	2	2,0
19	2	2,0
20	3	2,0
21	2	2,0

Die Erfolge der Lyssaschutzimpfung sind grossartig. Auch hier hat menschliche Intelligenz einen Triumph gefeiert, der umso grösser ist, weil man ebenso wie bei den Pocken den Erreger nur ganz dunkel kennt und nur aus seinen Wirkungen auf seine Existenz schliessen kann. Es ist das eine ingeniöse zum Ziele führende Rechnung mit unbekannten Grössen.

Spinale Kinderlähmung.

Der Erreger ist noch unbekannt. Kulturversuche und Färbeversuche haben noch kein eindeutiges Resultat ergeben. Man kann ihn aber, ohne ihn zu sehen, im Tierkörper züchten, und dadurch, ähnlich wie beim Lyssaerreger, einige seiner Eigenschaften kennen lernen. Wahrscheinlich wird es sich um ein Protozoon handeln. Das Virus ist filtrierbar, widerstandsfähig gegen Glyzerin und wird durch Hitzegrade von 55° zerstört, durch solche von 45° erheblich geschädigt.

Es kann durch gesunde Zwischenträger übertragen werden. Von Tieren ist der Affe empfänglich. Ob Kaninchen bestimmter Rassen empfänglich sind, muss noch ausgemacht werden.

Das Virus hat bestimmte Beziehungen zum Nervensysteme. Es findet eine Bewegung des Virus nach dem Nervensysteme hin statt, auf dem Wege von Lymph- und Blutbahnen. In den grauen Vorderhörnern des Rückenmarkes ist seine Hauptansiedelungsstätte.

Uns interessieren hier vor allem die immunobiologischen Feststellungen. Sie haben einstweilen zwar keine praktische Bedeutung, können sie aber vielleicht noch einmal bekommen. Vor allem hat sich Landsteiner um die Forschung verdient gemacht. Nächst ihm Flexner und Lewis, Römer und Joseph, Levaditi, Leiner und Wiesner, Kraus. Die Resultate dieser Untersucher stimmen im wesentlichen überein. Es konnte festgestellt werden, dass Affen, die eine künstliche Infektion überstanden hatten, sich gegen eine weitere Infektion geschützt erwiesen. Es konnte dann weiter gezeigt werden, dass auch eine Schutz impfung bei Affen möglich ist, die teils durch getrocknetes Rückenmark, teils durch auf 50° erwärmtes, also abgeschwächtes Virus, teils durch mit Phenol behandeltes Virus erreicht wurde.

Es wurde fernerhin nachgewiesen, dass das Serum immunisierter Affen spezifische Antikörper enthält. Mischt man solches Serum mit Poliomyelitisvirus (Rückenmark), so wird das Virus seiner krankmachenden Wirkung beraubt. Auch Mischungen dieses Serums mit Poliomyelitisvirus enthaltendem Rückenmarke geben gute Immunisierungsresultate beim Affen.

Ob das Serum beim Menschen zu Heilzwecken benutzt werden kann, ist abzuwarten. Das Lyssa-Serum zeigt ja im Tierversuche dieselbe Wirkung, ohne beim Menschen zu helfen.

Ebenso muss abgewartet werden, ob das Serum zu Schutzzwecken beim Menschen verwendet werden kann.

Auch die aktiven Immunisierungsmethoden sind beim Menschen noch nicht erprobt. Die brauchbarste Methode würde auch dann nur praktischen Wert erlangen, wenn die Seuche als Epidemie auftritt.

Aber die tierexperimentellen Feststellungen sind so interessant, dass ich es mir unmöglich versagen konnte, hier kurz darauf einzugehen. Die Ähnlichkeit des Poliomyelitisvirus mit dem Lyssavirus ist sehr deutlich erkennbar.

Syphilis.

1. Diagnose. s. S. 157 f.
2. Immunität.

Die Syphilis wird am besten bekämpft mit chemischen Mitteln. Die Beschreibung der Therapie gehört also eigentlich nicht in dies Buch. Die Chemikalien wirken wohl vor allem abtötend auf die Spirochäten. Vielleicht kommt ihnen aber auch eine Wirkung auf die Körperzellen zu (s. u.). Es fragt sich also, ob mit der Eliminierung der Spirochäten der Heileffekt erschöpft ist, oder ob für die Überwindung der Syphilis ausser den chemischen noch immunobiologische Mittel in Betracht kommen.

Immunobiologische Verhältnisse spielen sicherlich eine grosse Rolle. Man kann sich vorstellen, dass nach Abtötung der Spirochäten der Körper diese auflöst und dadurch befähigt wird, spezifische Antikörper hervorzubringen. Auf diesen spezifischen Antikörpern beruht die Syphilisimmunität des Syphilitikers. Und dass es eine solche Immunität gibt, ist seit alters her bekannt.

Glaubte man doch früher, dass ein Mensch, der eine Syphilisinfektion überstanden hat, nun zeitlebens immun sei gegenüber einer erneuten Infektion. Daran ist nun zwar nach den Arbeiten Neissers nicht mehr festzuhalten. Experimente an Affen und Beobachtungen an Menschen haben ergeben, dass auch nach Überstehen der Syphilis von neuem eine Ansteckung erfolgen kann. Neisser warf deshalb die Frage auf, ob es denn überhaupt eine Immunität bei Syphilis gäbe, und ob die Widerstandsfähigkeit, die eine überstandene Lues hinterlässt, nicht nur auf einer erhöhten Resistenz infolge der latenten Infektion beruhe.

Wenn wir uns an das erinnern, was ich im Abschnitte I. länger ausgeführt habe, werden wir selbstverständlich auch weiterhin von einer Immunität bei Lues reden. Wenn alle Immunität nur relativ ist, so kommt es wohl vor allem auf die durch die Verhältnisse der Praxis gegebenen Tatsachen an, ob man einen Krankheitsschutz als Immunität bezeichnen will oder nicht. Und in diesem Sinne ist auch die durch das Überstehen einer leichten Tuberkuloseinfektion hervorgerufene Überempfindlichkeit als Immunität zu bezeichnen. Ja, man kann auch von einer Immunität eines tuberkulösen Individuums sprechen, da eine bestehende Tuberkuloseinfektion gegen eine erneute, von aussen kommende schützt. Und so kann man auch wohl ohne weiteres sagen: Der syphilitisch Infizierte erweist sich während der grössten Zeit seines Lebens gegen eine neue Infektion immun. Aber auch diese Immunität ist relativ, d. h.

abhängig vom Immunitätsgrad und der Infektionsdosis. Und wie alle Immunität ist auch sie nicht immerwährend, sondern kann vollkommen erlöschen.

Sicherlich steht wohl Syphilisinfektion wie Immunität in einem engen Zusammenhange mit der Überempfindlichkeit. Es vergeht eine geraume Zeit vom Zeitpunkte der Infektion bis zum Eintritte der Überempfindlichkeit. Das ist ja eine Erscheinung, die für jede erzeugte Überempfindlichkeit typisch ist. Wahrscheinlich hat Jadassohn recht, wenn er die starken sekundären Hautreaktionen bei einem Syphilitiker als ein Überempfindlichkeitsphänomen auffasst. Der durch die Infektion überempfindlich gemachte Organismus reagiert auf die minimale metastatische Aussaat seiner eigenen Spirochäten analog den Gesetzen der Überempfindlichkeit in dieser starken Weise.

Auch die Herxheimersche Reaktion ist ein Überempfindlichkeitsphänomen. Diese Reaktion macht sich darin geltend, dass ein syphilitisches Exanthem beim Beginne einer Quecksilberbehandlung stärker wird, oder dass erst mit dem Beginne der Behandlung ein Exanthem erscheint. Sie erklärt sich wohl daraus, dass vom Quecksilber abgetötete Spirochäten von den Körpersäften intensiv verarbeitet werden.

Steht also die Immunität der Syphilitiker im Zusammenhange mit der Überempfindlichkeit, dann ist dadurch auch das Auftreten von Rezidiven nach langen Latenzperioden leicht erklärlich. Jedenfalls kommt es auf den Grad der Überempfindlichkeit an, wie der Körper, oder ob er überhaupt auf die Aussaat von Spirochäten oder Spirochätenprodukten reagiert. Während des Überempfindlichkeitsstadiums ist er wahrscheinlich gegen eine erneute, von aussen kommende Infektion geschützt. Dagegen reagiert er stark auf die Äusserungen des alten Virus, das er beherbergt. Im Sekundärstadium meist starke Überempfindlichkeit. Daher starke Reaktion gegen Erreger und Gift. — Im Tertiärstadium ist die Überempfindlichkeit anders als die vor dem Latenz(Immunitäts-)stadium. Der Körper ist in anderer Weise umgestimmt, als kurz nach der Infektion. Er besitzt aber durch seine Überempfindlichkeit immer noch einen Immunitätsgrad. Und so kommt es, dass das Spirochätenvirus ganz andere Erscheinungen hervorruft, als im Anfange der Erkrankung. Kommt es im Tertiärstadium zu einer Aussaat von Virus, so kommt, wie Finger wohl mit Recht annimmt, eine reichliche Proliferation des Virus nicht zustande. Die Virus-

aussaat ist sicherlich nur gering. Aber gerade auf diese spärliche Giftaussaat reagiert der in der eigenartigen Weise überempfindliche Organismus so stark in Gestalt der gummösen Veränderungen. Also auch diese gummösen Veränderungen sind eine Überempfindlichkeitserscheinung.

Wenn man diesen Gedanken schematisierend bis zum Schlusse verfolgt, so wird man sagen: Entweder bleibt nun der Körper in diesem eigenartigen Überempfindlichkeitszustande bis zum Tode. Wenn überhaupt noch Giftaussaat erfolgt, antwortet der Körper mit reaktiven Gummibildungen — oder aber es verschwindet allmählich das Virus aus dem Körper und damit verschwindet dann nach und nach auch die Überempfindlichkeit. Er ist wieder vollkommen gesund. Dann ist der Körper aber infolge der Überempfindlichkeit nicht mehr geschützt gegen eine erneute Infektion. Es kann also nun von neuem eine Infektion erfolgen. Ob diese aber ebenso verläuft wie die erste, oder ob sie in dem schon einmal durchseucht gewesenen Körper eine ganz andere Überempfindlichkeit und damit ganz andere Erscheinungen auslöst, muss dahin gestellt bleiben.

Endlich aber gibt es noch eine dritte Möglichkeit: Der Körper verliert nach dem Tertiärstadium seine Überempfindlichkeit, aber nicht das Virus. Mit dem Verlust der Überempfindlichkeit bei noch vorhandenem Virus hört auch die Reaktionsfähigkeit auf. Der nicht mehr überempfindliche und nicht mehr reaktionsfähige Körper ist nun einer Giftaussaat preisgegeben. Es kommt zu Tabes und Paralyse.

Die Richtigkeit dieser Ausführungen vorausgesetzt, muss es bedenklich erscheinen, wenn man einen syphilitisch infizierten Körper durch forcierte Kuren möglichst schnell seiner Überempfindlichkeit berauben will. Man müsste dann zum mindesten die Garantie haben, dass man auch alles lebende Virus vernichtet. Ist das nicht der Fall, so erscheint eine Wegnahme der Überempfindlichkeit gefährlich. — Das stimmt auch ganz gut mit der Tatsache überein, dass gerade die leicht verlaufenden Fälle oft zu Tabes und Paralyse führen sollen. Hier tritt also von vornherein keine grosse Überempfindlichkeit ein. Daher Ausbleiben der sekundären und tertiären Reaktionen. Die an und für sich schwache Überempfindlichkeit verschwindet bald gänzlich. Der Körper wird — unter besonderen Bedingungen — reaktionsunfähig. Es kommt zu Tabes und Paralyse.

Während man bisher bei der Luesbehandlung vor allem auf das Quecksilber und Jod angewiesen war und Arsen nur in wenig brauchbarer Form anwendete, ist durch Ehrlichs Entdeckung eines brauchbaren Arsenpräparates die Therapie in ganz neue Bahnen gelenkt worden.

Das veranlasst mich, hier einen kurzen Exkurs über die sogenannte Chemotherapie einzuschieben.

Anhang.

Die Chemotherapie.

Die idealste Therapie ist nach Ehrlich die Serumtherapie. Und das ist sicherlich richtig. Namentlich gilt das für die antitoxischen Sera.

Will man nicht die Gifte, sondern die Erreger wegschaffen, muss man sich gegen deren Lebensfähigkeit wenden. Man kann das tun durch bakterienabtötende Mittel. Das Ideal eines solchen Desinfizienz wäre wiederum ein ideales bakterizides Serum. Denn durch die Einführung des Desinfizienz sollen wohl die Erreger, dürfen aber nicht die Körperzellen geschädigt werden. Bakterizide wirksame Sera haben wir aber nur für die wenigsten Krankheiten. Gerade bei den Protozoenkrankheiten hatten sich aber seit langer Zeit schon chemische Stoffe als Therapeutika glänzend bewährt. Man hatte also allen Grund, diesen sein Augenmerk zuzuwenden.

Von chemischen Mitteln kannte die Medizin seit längerer Zeit vier, die eine ausgesprochene Wirkung auf bestimmte Erreger, und zwar auf Protozoen, ausüben: Chinin, Jod, Quecksilber, Arsen.

Ehrlichs grosses Verdienst ist es, durch grosse chemotherapeutische Versuche die jeweils am besten wirkenden Verbindungen einer antibakteriellen Substanz herausgefunden zu haben. Dazu gehört nicht nur ein grosser Verstand, sondern auch gewaltige Geldmittel, die Ehrlich durch die Speyerstiftung zur Verfügung gestellt bekam. In Amerika würde man dieser Tat der Speyerstiftung kaum Erwähnung tun. Bei uns ist aber derartiges so selten, dass eine solche Ausnahme nicht rühmend genug erwähnt werden kann.

Ehrlich fand bei seinen Forschungen, dass bestimmte Azofarbstoffe (Trypanrot) und basische Triphenylmethanfarbstoffe (Methylviolett) die protozoischen Erreger ausgesprochen zu beeinflussen vermögen. Bei der Piroplasmosis der Tiere sollen

sich derartige Präparate gut bewährt haben. Für den Menschen haben sie keine Bedeutung gewonnen.

Eine neue Ära wurde dann, soweit man bisher urteilen kann, heraufgeführt, als man daran ging, das Arsen in brauchbarer Form für die Krankheitsbekämpfung zu benutzen. Schon seit alter Zeit wusste man, dass dem Arsen hervorragende therapeutische Eigenschaften zukommen. Und man hatte auch allmählich gelernt, Verbindungen des Arsens zu finden, die die alten Präparate in ihrer Wirkung bedeutend übertrafen. Aber derartige Präparate, wie z. B. das Atoxyl haben leider in vielen Fällen eine Nebenwirkung, die ihre Anwendung unmöglich macht. Sie wirken auf bestimmte Körperzellen schädigend: es tritt Erblindung ein.

Nachdem sich aber die Überlegenheit des Atoxyls über die alten Arsenpräparate erwiesen hatte, und nachdem Ehrlich in genialer Weise die eigentliche Konstitutionsformel des Atoxyls ermittelt hatte, ging Ehrlich daran, durch substituierte Atoxylverbindungen noch brauchbarere Präparate zu gewinnen. Aber alle diese Präparate teilen, bei grösserer Wirksamkeit, mit dem Atoxyl die Gefährlichkeit für die Augen.

Erst bei dem neuesten Mittel, dem Präparate 606 (Dioxydiamidoarsenobenzol) ist die Gefährdung der Augen vermieden worden. Seine Wirkung auf die Lues ist dabei so eklatant, dass es dadurch alle anderen bisherigen Arsenpräparate in den Schatten stellt.

Nun wirkt aber dieses Mittel garnicht abtötend auf Protozoen, wenn man es im Reagenzglase auf diese einwirken lässt. Auch andere Arsenpräparate (Atoxyl) verhalten sich ebenso. Einige dagegen entfalten im Reagenzglase eine sehr starke protozoenabtötende Wirkung.

Bei den Präparaten, die im Reagenzglase eine starke abtötende Wirkung entfalten, liegt also die Annahme nahe, dass sie auch im Körper in derselben Weise wie im Reagenzglase, d. h. direkt als solche, abtötend wirken.

Wie erklärt sich aber die in vivo vorhandene Wirkung der Präparate, die in vitro unwirksam sind? Da kommen drei Erklärungen in Betracht:

1. Es kann in vivo eine Reduktion des Präparates eintreten und dadurch eine Verbindung entstehen, die auch im Reagenzglase wirksam ist. Eine solche Reduktion hat Ehrlich für das Atoxyl nachgewiesen.

2. Für andere Präparate kommen wahrscheinlich andere Erklärungen in Betracht. Man könnte dann annehmen, dass das Präparat das Protozoon zwar nicht abtötet, aber durch seine Anwesenheit doch eine Vermehrung der Protozoen verhindert. Und da die Protozoen kurzlebig sind, so ist durch die Vermehrungsverhinderung bald ein gänzliches Aussterben gesichert.

3. Endlich kann man auch daran denken, dass das Präparat auf lebenswichtige Zellzentren des Körpers wirkt. Man könnte sich denken, dass die Zellen dadurch gekräftigt und zu einer protozoenvernichtenden Tätigkeit angeregt oder erst befähigt werden. Dass alle Arsenpräparate eine ausgesprochen kräftigende Wirkung ausüben, ist ja altbekannt. Und diese Wirkung muss ja wohl wiederum vor allem eine Zellwirkung sein. Erst wenn diese Erklärung zutrifft, ist die Brücke von der Chemotherapie zur Immunotherapie geschlagen. Für die sub 1. und 2. genannten Wirkungsmöglichkeiten bedeutet die Chemotherapie etwas von der Immunotherapie durchaus verschiedenes, weshalb ihre genauere Darlegung in einem immunobiologischen Lehrbuche auch nicht am Platze ist.

Eine andere Frage ist es, ob nun durch die abgetöteten Erreger nicht eine auf spezifischen Antikörpern beruhende Immunität erzeugt wird. Diese Frage ist zu bejahen, steht aber in keinem direkten Zusammenhange mit dem Wesen der Chemotherapie.

In diesem Zusammenhange muss aber noch eine interessante Tatsache Erwähnung finden. Schon seit langem wusste man, dass manche Luesfälle sich refraktär verhalten gegenüber Quecksilber. Nun hat man aber experimentell beweisen können, dass auch das Arsen gegenüber bestimmten Parasitenstämmen derselben Gattung versagt. So gibt es in einer Trypanosomen-Gattung bestimmte Stämme, die gegen Arsen sozusagen immun sind. Eine solche Arsenfestigkeit ist auf viele Generationen derselben Stämme vererbbar. So wird man auch für bestimmte Luesspirochätenstämme eine Immunität gegen Quecksilber anzunehmen haben. Wie eine solche Immunität zustande kommt, ist nicht zu sagen.

Gerade für diese Luesfälle mit quecksilberfesten Spirochäten wird das Präparat 606 eine mächtige Bedeutung gewinnen. Wie es sich sonst bewähren wird, muss abgewartet werden, namentlich, ob im Laufe der Jahre eine Abnahme der schlimmsten Luesfolgen erzielt wird: des Aortenaneurysmas, der Tabes und der Paralyse.

Hoffentlich erfüllt es die Hoffnungen, die man auf es gesetzt hat, und wird dadurch ein unbeschreiblicher Segen für die Leidenden.

---

4. Maligne Tumoren.

Immunität.

Die Ätiologie der malignen Tumoren ist noch ungeklärt. Vielleicht gibt es nicht nur eine, sondern verschiedene Entstehungsursachen, etwa chemische, physikalische und parasitäre. Eine parasitäre Ursache anzunehmen, ist keineswegs unberechtigt. Haben doch erst kürzlich Fraenkel und ich gezeigt, dass bei einer so tumorartig verlaufenden Krankheit, wie dem Morbus Hodgkin, fast stets dem Tuberkelbazillus nahe stehende Erreger gefunden werden können. Diese Befunde sind schon von drei Seiten bestätigt worden. Ebenso fanden wir bei der Leukaemia lymphatica bestimmt charakterisierte Erreger.

Es ist also nicht von der Hand zu weisen, dass auch epitheliale Tumoren durch Parasiten erzeugt werden könnten. Es sind ja auch schon einige Angaben über spezifische Krebserreger gemacht, die aber noch nicht als beweiskräftig angesehen werden können.

Wesentlich sicherere Resultate hat uns die Krebsforschung über experimentell zu erzeugende Immunität gebracht. Hier hat Ehrlich mit seinen schönen Arbeiten bahnbrechend gewirkt. Streng genommen gehören diese Ergebnisse nicht in den Rahmen dieses Buches. Sie sind aber so interessant, dass ich es mir nicht versagen kann, wenigstens ganz kurz auf sie einzugehen.

Ehrlich konnte feststellen, dass es im Tierexperimente gelingt, eine Immunität gegen tierische Tumoren zu erzeugen. Durch Impfung mit schwach virulenten Mäusekarzinomen konnte eine Immunität erzielt werden gegen eine spätere Impfung mit stark virulenten Tumoren. Und zwar zeigte es sich, dass diese Immunität sich sowohl gegen Karzinome als gegen Sarkome richtet.

Diese Tatsache wurde allenthalben bestätigt, und es wurde dann weiterhin festgestellt, dass die Immunität durch die verschiedensten Tumorarten gegenseitig erzeugt werden kann.

Aber die Möglichkeit einer Immunisierung ist dadurch noch nicht erschöpft. Es konnte nämlich gezeigt werden, dass auch

durch Impfung mit normalem Gewebe eine Immunität gegen eine Impfung mit Tumoren erzeugt werden kann. So fand man beispielsweise unter anderm, dass eine Impfung von Mäusen mit Mäuseembryonen eine Immunität gegen Mäusekarzinom verleihen kann. Ein solcher Schutz durch normale Zellen kann nur dann eintreten, wenn es sich um arteigene Zellen handelt. Mit artfremden normalen Zellen scheint man nicht oder nur schwach immunisieren zu können. Dagegen gelingt auch eine Immunisierung durch artfremde Zellen, wenn diese aus Tumorgewebe stammen. So kann man also beispielsweise eine Maus durch Impfung mit Rattensarkom immunisieren gegen eine Infektion mit Mäusekarzinom. Eine solche durch artfremde Tumorzellen erzeugte Immunität ist aber schwächer als die durch arteigene Tumorzellen, ja, auch noch schwächer, als die durch arteigene normale Zellen erzeugte.

Auch typische Überempfindlichkeit konnte man bei vorbehandelten Tieren beobachten, worin ein Beweis mehr zu erblicken ist, dass es sich bei all den Versuchen um eine wirkliche, experimentell erzeugte Immunität handelt. Denn Immunität und Überempfindlichkeit stehen ja, wie wir sahen, miteinander in einem sehr engen Zusammenhange. Diese Tumorüberempfindlichkeit kann nicht nur durch Tumorzellen-, sondern auch durch Normalzellenvorbehandlung erzeugt werden.

Es ist unmöglich, die Namen all der Forscher aufzuführen, die sich um die Erforschung der experimentellen Krebsimmunität verdient gemacht haben. Im letzten Grunde sind es auch nur Erweiterungen der grundlegenden Ehrlich schen Feststellungen.

Wie die erzeugte Tumorimmunität zu erklären ist, ist noch nicht ausgemacht. Vielleicht beruht auch sie auf Antikörperbildung. Vielleicht ist aber auch ihre Ursache eine andere. Darüber kann nichts Sicheres gesagt werden.

Diagnose.

Für die Tumordiagnose sind verschiedene biologische Reaktionen angegeben worden, die aber einer exakten Nachprüfung nicht standgehalten haben. In Zukunft kommen vielleicht drei Reaktionen in Betracht, die zwar noch nicht an einem genügend grossen Materiale nachgeprüft sind, die ich aber doch hier erwähnen will, zumal ich mich selbst überzeugt habe, dass sie im Prinzipe brauchbar sind. Es kommt nur noch darauf an, festzustellen, ob und wo sie versagen können und ob ihre Gültig-

keit durch das Vorkommen auch bei anderen auszehrenden Krankheiten eingeschränkt wird.

a) Die Meiostagminreaktion, s. S. 179.

b) Die Zellreaktion (Freund).

Das Prinzip dieser Reaktion ist folgendes: Setzt man zu einem Tumorzellenbrei normales Serum hinzu, so werden die Zellen aufgelöst; setzt man aber Karzinomkrankenserum hinzu, so bleibt die Auflösung der Zellen aus. Zu welchen Schlussfolgerungen diese Feststellung berechtigt, ist noch nicht abzusehen. Jedenfalls aber ist dadurch nachgewiesen, dass im Serum Karzinomkranker die Tumorzellenauflösung hemmende Stoffe vorhanden sind, die ja auch für das Wachstum des Tumors im Körper des Kranken einige Bedeutung haben könnten.

Bemerkenswert ist, dass die auflösende Substanz des Normalserums durch 55° zerstört wird und durch Äther extrahierbar ist. Also wiederum ein eventuell höchst wichtiger Lipoidstoff. Durch Zusatz von Karzinomserum zum normalen Serum im Verhältnisse 2:3 wird die auflösende Substanz des Normalserums zerstört.

Technik: Gewinnung der Tumorzellen: Zerkleinerung des von der Leiche oder vom Lebenden stammenden Tumors in 1 proz. Natr. biphosph. Durchpressen durch Gaze. Absetzen. Waschen mit 0,6 proz. Kochsalzlösung. Wieder absetzen lassen. Zusatz von 1 proz. Fluornatrium, das vorher mit Alizarin bis zur Entfärbung neutralisiert wurde. Die Zellenaufschwemmung muss etwa 20 Zellen in einem Quadrat des Blutkörperchenzählapparates enthalten.

Das Blutserum wird mit $^1/_{10}$ Volumen einer 5 proz. Fluornatriumlösung versetzt.

Die Reaktion wird dann in der Weise angesetzt, dass man 10 Tropfen Serum mischt mit 1 Tropfen Zellaufschwemmung und 1 Tropfen 5 proz. Fluornatriumlösung und die Mischung 24 Stunden bei 40° stehen lässt.

Das Resultat kann auf zweierlei Weise abgelesen werden. 1. Mikroskopisch durch Zählen der Zellen in der Thomas-Zeisschen Zählkammer, 2. makroskopisch: In den Mischungen mit Normalserum tritt eine Aufhellung ein; die Mischungen mit Karzinomserum bleiben trübe.

c) Die Niederschlagsreaktion (Neuberg).

Das Prinzip besteht darin, dass durch die Mischung eines Karzinomextraktes mit einem Karzinomkrankenserum ein

Niederschlag eintreten soll, der bei der Mischung von Karzinomextrakt und Normalserum ausbleiben soll. Es wäre das also eine Art Präzipitinreaktion.

Technik: 3 ccm eines nicht aufgekochten opalesz ierenden Karzinomextraktes oder 3 ccm eines aufgekochten und filtrierten klaren Karzinomextraktes (bei schwach saurer Reaktion) werden gemischt mit je 10 Tropfen der zu untersuchenden Sera.

Therapie.

Wir sind leider weit davon entfernt, ein brauchbares biologisches Mittel zu haben.

Im Handel befindet sich ein spezifisch sein sollender Impfstoff von Schmidt (Antimeristem). Er ist gewonnen aus Schimmelpilzen, die Schmidt als Zwischenträger des noch nicht sichtbar zu machenden Krebserregers ansieht. Ich habe in einigen Fällen nach der Einspritzung des Präparates entschieden einen langen Stillstand des Prozesses und eine Besserung des Befindens gesehen. In anderen Fällen versagte das Mittel vollständig. Es muss sehr lange gegeben werden.

Weit entfernt, den Schmidtschen Schimmelpilz als das anzusehen, als was Schmidt ihn betrachtet, glaube ich, dass man trotzdem nicht so ohne weiteres an der Tatsache vorbeigehen kann, dass das Antimeristem in manchen Fällen entschieden eine augenfällige Wirkung entfaltet. Wenn es auch nur manche Fälle sind, und wenn es auch dabei nicht zu einer wirklichen Ausheilung, sondern nur zu einem jahrelangen Stillstande des Prozesses kommen sollte, so wäre damit diesen unheimlichen Krankheiten gegenüber schon viel gewonnen.

Die Wirkung des Präparates halte ich nicht für eine spezifische in dem Sinne einer Art aktiver Immunisierung. Vielmehr glaube ich, dass es sich um eine Fermentwirkung handelt. Die Schimmelpilze sind ja besonders reich an sehr merkwürdigen Fermenten.

---

5. Tierseuchen.

Ich will hier nicht auf alle, sondern nur auf die wichtigsten Tierseuchen in aller Kürze eingehen.

Milzbrand.

Bei Tieren hat sich sowohl eine Schutzimpfung wie eine Serumtherapie des Milzbrandes gut bewährt.

Pasteur hat zuerst eine auf Jennerschen Prinzipien beruhende aktive Immunisierung gegen Milzbrand eingeführt. Es kam ihm darauf an, lebende, aber abgeschwächte Erreger in der Hand zu haben. Das gelang ihm durch Züchtung der Bazillen bei höheren Temperaturen (42°—43°). Zur ersten Impfung nahm er einen Milzbrandstamm, der 24 Tage bei dieser Temperatur gezüchtet war (Premier-Vakzin). Die Impfung wurde dann nach 14 Tagen wiederholt mit einem Stamme, der nur 12 Tage bei hoher Temperatur gezüchtet war. Die Impfung wird noch geübt, ist aber in ihrer Wirksamkeit übertroffen durch die

Simultanimpfung. Das dazu nötige Serum ist zuerst von Slavo und Sobernheim hergestellt worden. Sowohl Serum wie Bazillen werden zur Impfung abgegeben von Merck-Darmstadt. Die Erfolge der Simultanimpfung in Argentinien sind ausgezeichnet.

Auch zu Heilzwecken hat man das Serum mit Erfolg gebraucht. Das Serum scheint kein eigentlich bakterizides Serum zu sein, aber auch kein antitoxisches. Der Mechanismus seiner unzweifelhaft bestehenden Wirkung ist noch nicht klar zu durchschauen. Vielleicht handelt es sich doch um bakterizide Stoffe, die nur wegen biologischer Eigentümlichkeiten des Milzbrandbazillus mit der gewöhnlichen Methode nicht nachweisbar sind.

Für den Menschen fallen die Schutzimpfungen natürlich fort. Die Serumtherapie ist nur in sehr wenigen Fällen versucht worden. Ein Versuch mit ihr ist, zumal bei schwer verlaufenden Fällen, dringend zu empfehlen.

Rotz.

Bei dieser Krankheit hat die Immunitätswissenschaft nur für die Diagnose Bedeutung gewonnen. Die Immunotherapie versagte bisher vollkommen.

Die Diagnose auf Rotz kann durch die Überempfindlichkeitsreaktion gestellt werden. Prinzipiell ist sie dasselbe wie die Tuberkulinreaktion. Aus Glyzerinbouillonkulturen wird ein Stoff gewonnen, der bei rotzkranken Tieren und Menschen ebenso wie das Tuberkulin allgemeine und lokale Reaktionen hervorruft. Er heisst Mallein.

Ein von Tieren gewonnenes Rotzimmunserum wird zu diagnostischen Zwecken benutzt, um eine rotzverdächtige Kultur zu identifizieren (Agglutination). Die rein bakteriologische Feststellung von Rotz ist oft sehr schwer. Für eine sichere Identi-

fizierung ist die serologische Methode durchaus notwendig.

Schweinerotlauf.

Eine aktive Immunisierung gegen Schweinerotlauf wurde zuerst von Pasteur in die Praxis eingeführt und zwar noch bevor der Erreger in Reinkultur gezüchtet werden konnte. Er ging wieder von dem Gedanken aus, das Virus abzuschwächen und fand, dass eine solche Abschwächung durch Kaninchenpassage möglich ist.

Eine passive Immunisierung ist vor allem von Lorenz versucht. Das Serum wird von Pferden gewonnen, die mit lebenden Bazillen immunisiert werden. Ob seine zweifellos gute Wirkung rein bakterizider Natur ist, ist noch nicht ausgemacht. Der dadurch in praxi gesetzte Schutz dauert nur einige Tage, sodass eine Serumimmunisierung für sich allein nicht besonders empfehlenswert ist.

Man hat deshalb mit gutem Erfolge passive und aktive Immunisierung vereinigt. Die Tiere bekommen zuerst Serum und dann Kultur.

Auch zu Heilzwecken hat man das Serum mit gutem Erfolge angewandt.

Maul- und Klauenseuche.

Der Erreger der Maul- und Klauenseuche ist uns unbekannt. Er gehört zu den filtrierbaren Virusarten.

Trotz ausgedehnter und schöner Arbeit, wobei vor allem der Name Löffler zu nennen ist, ist es noch nicht gelungen, ein praktisch brauchbares Verfahren zu finden, das Rinder vor der Seuche zu schützen vermag. Es ist zwar mit Sicherheit erwiesen, dass es eine Immunität gegen die Krankheit gibt. Das Serum immunisierter Tiere vermag die in der Lymphe (von Schweinen) vorhandenen Erreger abzuschwächen und abzutöten. Aber dieser Schutz lässt sich nicht in praktisch brauchbarer Weise in Viehbeständen hervorrufen.

Man hat vor allem versucht, durch Mischung von Immunserum und lebende Erreger enthaltender Lymphe weiterzukommen. Diese Versuche scheitern aber einstweilen an der schwankenden Virulenz der Lymphe, die sich an kleinen Versuchstieren nicht kontrollieren lässt. Ist die Lymphe zu schwach, so tritt keine Immunität ein; ist sie zu stark, so tritt nicht Immunität, sondern eine Infektion mit Maul- und Klauenseuche ein.

Das Serum allein, ohne Lymphe, vermag zwar einen Schutz zu verleihen, der aber nur sehr kurze Zeit anhält und ungenügend ist.

Da es sich aber herausgestellt hat, dass es prinzipiell möglich ist, eine Immunität zu erzeugen, so wird die Auffindung einer brauchbaren Immunisierungsmethode hoffentlich einmal von der Zukunft durch technische und methodische Verbesserungen zu erwarten sein.

Rinderpest.

Die Rinderpest kommt in unseren Breiten nicht vor, soll aber hier doch kurz erwähnt werden, da die Immunitätsverhältnisse bei dieser Krankheit ausserordentlich interessant sind.

Der Erreger ist unbekannt. Auch er ist ein filtrierbares Virus.

Dass es eine Immunität bei Rinderpest gibt, war schon seit langem bekannt. Es zeigte sich nämlich, dass Rinder, die eine natürliche Infektion überstanden haben, oft lebenslänglich gegen eine zweite Infektion geschützt sind.

Eine solche Immunität kann auf aktivem Wege auch künstlich erzeugt werden. Die beste Methode ist die Gallenmethode (Koch). Koch fand, dass die Galle von Tieren, die an Rinderpest gestorben sind, von gesunden Tieren vertragen wird. In der Galle ist der Erreger in lebender und nicht abgeschwächter Form vorhanden. Wenn das sonst so gefährliche Virus keine Infektion hervorruft, so liegt das an Stoffen, die in der Galle vorhanden sind und die eine Allgemeinausbreitung des Virus in dem beimpften Körper unmöglich machen. Es kommt lediglich zu einer lokalen Entzündung. Und dadurch wird gleichzeitig eine hohe Immunität, die etwa ½ Jahr dauert, erzielt. Die Beimischung von normaler Galle zum Rinderpestvirus hebt die Infektiosität des Virus nicht auf.

Mit gutem Erfolge wurde dann auch eine passive Immunisierung versucht. Man immunisierte künstlich Rinder mit steigenden Dosen von infektiösem Materiale (Blut rinderpestkranker Tiere). Das Immunserum schafft eine ausgezeichnete Immunität. Und zwar ist diese Immunität aus zweierlei Ursachen sehr bemerkenswert. Denn erstens zeigte es sich, dass die passiv erworbene Immunität ebenso lange anhalten kann, wie die auf aktivem Wege erzeugte (½ Jahr). Es ist das wohl das einzige Beispiel für die prinzipielle Gleichartigkeit von aktiver und passiver Immunisierung. Und man geht wohl nicht

fehl, wenn man diese Tatsache darauf zurückführt, dass die Immunität bei den Rindern durch Immunserum erzeugt wird, das von Rindern gewonnen ist, also arteigen ist. Hier besteht also nicht das Bestreben, das artfremde Eiweiss und damit die Immunkörper abzubauen. — Und zweitens sind die Verhältnisse deswegen wichtig, weil man die immunisierende Fähigkeit des Serums bisher nicht auf antitoxische Eigenschaften zurückführen konnte. Wahrscheinlich handelt es sich um bakterizide, oder besser gesagt, antimikrobielle Eigenschaften. Und es wäre demnach die passiv erzeugte Immunität bei Rinderpest ein Beleg dafür, dass in praxi auch ein bakterizides Serum einen ausgezeichneten Schutz zu verleihen vermag. Vielleicht beruht auch das auf der Arteigenheit des Serums.

Es ist dann auch eine Simultanimpfung eingeführt worden (Kolle-Turner). Sie wird so ausgeführt, dass dem Tiere auf der einen Körperseite Immunserum, auf der anderen Rinderpestblut, das die virulenten Erreger enthält, eingespritzt wird. Die Erfolge sind durchaus gut. Anstatt Blut von pestkranken Rindern nimmt man neuerdings solches von pestkranken Schafen, da man dadurch die Übertragung anderer Rinderkrankheiten (Texasfieber, Lungenseuche etc.) vermeidet.

Jedenfalls bietet die Bekämpfung der Rinderpest nicht nur ein interessantes, sondern auch ein erfreuliches Kapitel in der Immunitätswissenschaft.

Schweineseuche.

Aus der Gruppe der hämorrhagischen Septikämie will ich nur eine Krankheit, die Schweineseuche, hervorheben.

Eine Immunisierung ist bei dieser Krankheit besonders schwer, weil die Erreger sehr starke Polyvalenz zeigen. Deshalb hat sich auch eine aktive Immunisierung bisher nicht in der Praxis bewährt.

Dagegen sollen die Erfolge einer passiven Immunisierung günstig sein. Der Polyvalenz der Erreger Rechnung tragend, haben Wassermann und Ostertag ein polyvalentes Serum hergestellt und in den Handel gebracht. Es wird in der Weise gewonnen, dass Pferde mit bestimmten Schweineseuchestämmen vorbehandelt werden. Und zwar wird ein Tier immer nur mit einem Stamme behandelt. Das Serum der Tiere wird dann zusammengegossen.

Die Aggressinlehre hat für die Bakterien der hämorrhagischen Septikämie, wie wir erwähnten, hohe praktische Bedeutung erlangt.

Weiter will ich auf die Tierseuchen nicht eingehen.

Wir sehen also auch in der Tiermedizin die mannigfachsten Erfolge der Immunitätswissenschaft. Je nach der Eigenart müssen die Methoden verändert werden. Nach dem bisher Geleisteten steht zu hoffen, dass durch neue Methoden auch dort noch Brauchbares geschaffen wird, wo die Immunitätswissenschaft bisher versagte.

---

6. Durch säurefeste Bakterien hervorgerufene Seuchen.

Die durch säurefeste Bakterien hervorgerufenen Seuchen gehören zu den fürchterlichsten Plagen des Menschengeschlechts. Deswegen und wegen der Eigenart der Erreger erfordern sie eine eingehendere Besprechung.

Lepra.

Auf den ersten Blick möchte es scheinen, als ob die Begriffe Immunität und Lepra sich gegenseitig ausschliessen. Wer einmal von dieser langsam, aber erbarmungslos fortschreitenden Erkrankung befallen ist, der scheint mit wenigen Ausnahmen einem unentrinnbaren Geschicke preisgegeben. Eine Heilung, d. h. eine Selbstimmunisierung des leprakranken Körpers scheint nur in seltenen Fällen einzutreten.

In Wirklichkeit liegen aber die Dinge doch anders. Wer die Lepra nicht nur aus Büchern, sondern aus eigener Anschauung kennt, der wird wenigstens das Vorkommen natürlicher Immunität bei der Lepra keinen Augenblick in Zweifel ziehen. Zwei Gruppen von Tatsachen drängen dazu:

1. Wenn wir auch noch lange nicht den Modus der Lepraübertragung in allen Einzelheiten überblicken, so beweisen doch die gar nicht seltenen Fälle von Leprainfektion bei Europäern, die sich einige Zeit in Lepraländern aufhielten, ferner die Ansteckungen von Personen in leprafreien Ländern durch zugereiste Leprakranke, dass der Aussatz von Mensch zu Mensch übertragen werden kann und wird. Nun ist aber die Infektionsgelegenheit in den eigentlichen Lepraländern ungewöhnlich gross, grösser jedenfalls als sie nach den von der grauen Wirklichkeit meist sehr abweichenden amtlichen Stastistiken zu sein scheint. Man

geht kaum fehl mit der Annahme, dass die Lepradurchseuchung mancher Länder numerisch hinter der Tuberkulose-Morbidität der Kulturländer nicht zurücksteht. Dazu kommt, dass ein grosser Teil der Leprakranken geradezu unfassliche Mengen der spezifischen Erreger im Körper beherbergt und diese auch in ungeheuren Mengen tagtäglich ausscheidet.

Fasst man das alles zusammen, so muss man fragen: Wie kommt es, dass die Morbidität an Lepra nicht doch noch viel grösser ist? Warum bleiben so viele schwer gefährdete Mitglieder der einheimischen Bevölkerung trotz häufigster Infektionsgelegenheit z. B. in der Familie, doch von der Krankheit verschont? Warum endlich werden im Verhältnis doch nur ausnahmsweise zugewanderte Personen vom Aussatze befallen?

Auf diese Fragen gibt es nur eine Antwort: Die Infektion durch Leprabazillen haftet, abgesehen, von wenigen besonders unglücklichen Zufällen, nur bei lange dauerndem, oft wiederholtem und intimem Kontakte mit dem Virus, und die Infektiosität des Aussatzes ist bei weitem geringer als die der Tuberkulose. Diesen Satz kann man aber auch so formulieren: Die natürliche Immunität des Menschengeschlechts gegen das Virus der Lepra ist im allgemeinen sehr gross und bedeutend grösser als gegen das der Tuberkulose. —

Zu solcher Erkenntnis gelangt man freilich nicht auf dem üblichen Wege der bureaukratischen Dogmatik, sondern nur durch lebendiges Erfassen der tatsächlichen Verhältnisse an Ort und Stelle. Und es würde sich wohl lohnen, wenn diese Auffassung mehr zum Allgemeingut würde als bisher. Denn sie hat nicht allein theoretischen Wert. Sie zeigt uns auch, wie wir praktisch im Unrechte sind, wenn wir, wie das leider z. B. in Deutschland auf Grund einer am grünen Tisch entworfenen mittelalterlichen Gesetzgebung geschieht, die wenigen Unglücklichen, die sich auswärts leprös infiziert haben, wie Verbrecher grausam verfolgen, statt ihnen nach Möglichkeit ihr Los zu erleichtern.

2. Der zweite Punkt, der bei der natürlichen Immunität gegen das Lepravirus in Frage kommt, dreht sich um das Vorkommen von Spontanheilungen lepröser Infektionen. Meine Bemerkung, dass solche Heilungen seltene Ausnahmen sind, gilt nur cum grano salis d. h. für ausgesprochene Leprafälle, für das Krankenmaterial, wie es sich durchweg in den Leprosorien findet. Aber das ist nur ein Teil, meist ein sehr kleiner Teil der wirklichen Lepraerkrankungen. Wer sich in den lepra-

verseuchten Tropenländern aufmerksam umsieht, wie dies D e y c k e getan hat, wird finden, dass überall leichte, ja geradezu abortive Krankheitsformen vorkommen, die vom Publikum wie vom Hausarzte meist nicht erkannt werden und auch wirklich erfahrenen Kennern grosse diagnostische Schwierigkeiten machen können. Es ist aber mehr als wahrscheinlich und wird durch eine ganze Reihe von Beobachtungen bekräftigt, dass solche leichtere Erkrankungsformen vielfach zum dauernden Stillstande, also zur Heilung kommen. Auf Grund des Tatsachenmaterials hat selbst die 2. Internationale Leprakonferenz (Bergen 1909) durch Konzilbeschluss das bisher gültige Dogma von der Unheilbarkeit des Aussatzes aufgehoben. Hoffentlich in der Absicht, die nötigen praktischen Konsequenzen aus dieser späten Erkenntnis zu ziehen. Denn auch hier ist die theoretische Erkenntnis von eminenter praktischer Bedeutung. Viele Jahrhunderte dogmatischen Irrtums haben uns verhindert, unsere selbstverständlichen ärztlichen Pflichten an den Leprakranken auszuüben. Gewiss sehr mit Unrecht, aber der Mangel richtiger Erkenntnis erlaubt es wenigstens, der V e r g a n g e n h e i t mildernde Umstände zuzubilligen. Für die G e g e n w a r t trifft das nicht mehr zu. Wer mit der Internationalen Leprakonferenz der Auffassung von der spontanen Heilbarkeit der Lepra zustimmt, der muss auch die Möglichkeit einer künstlichen Heilung anerkennen. Damit aber übernimmt jeder Lepraarzt und -Forscher das nobile officium, nach einem gangbaren Wege der Leprabehandlung eifrigst zu suchen. Und schon jetzt kann und muss man verlangen, dass jeder leprakranke Mensch pflichtgemäss wie eben jeder andere Patient behandelt wird und nicht allein passives Objekt der Gesetzgebung ist.

Soweit die natürliche Immunität bei Lepra. Das Problem der künstlichen Immunität ist bisher nur wenig bearbeitet. Aus dem einfachen Grunde, weil die Züchtung des Leprabazillus auf künstlichen Nährböden noch nicht in einwandsfreier Weise gelungen ist, und weil auch das Tierexperiment trotz einzelner Scheinerfolge im Stiche lässt. Versuche mit leprösem Gewebsmaterial ein bakterizides Serum zu gewinnen (C a r r a s q u i l l a) sind ebenfalls völlig fehlgeschlagen.

Nicht allzufern lag der Gedanke, statt der Leprabazillen Produkte anderer im Systeme nahestehender Bazillen, zumal der Tuberkelbazillen, als Vakzins zu therapeutischen Zwecken zu benutzen. So hat B a b e s in einer Reihe von Fällen das K o c h sche Tuberkulin angewandt, angeblich mit partiellem Erfolge, der

aber von anderer Seite nicht bestätigt werden konnte. Es ist auch a priori kaum einzusehen, wie bei der Lepra ein vorwiegend toxisches Prinzip wie das Tuberkulin von Nutzen sein soll. Denn abgesehen davon, dass viele Leprakranke auf Tuberkulin überhaupt nicht reagieren, unterscheidet sich die Lepra auch von der Tuberkulose gerade dadurch, dass bei ihr Toxine zum mindesten eine untergeordnete Rolle spielen. Wenn irgendwo, benötigen wir bei der Behandlung des Aussatzes bakterizide Substanzen, nicht antitoxische. Deycke und Much haben neuerdings in noch nicht veröffentlichten Versuchen durch Injektion von aufgeschlossenen Tuberkelbazillenleibern (Tb.-L.) bei einem Leprafalle äusserst starke, ja gefährliche Reaktionen auslösen können, die freilich eine ganze Zahl der vorhandenen Leprome zum Schwinden brachte, leider aber später von Rezidiven gefolgt waren. Immerhin lässt diese interessante Beobachtung es wünschenswert erscheinen, derartige Versuche in vorsichtiger Weise zu wiederholen.

Vor einigen Jahren (1908) hat Deycke eine neue Behandlungsmethode der Lepra vorgeschlagen, die wie es scheint, sich als praktisch gangbar erweist. Ich kann hier nur auf das prinzipiell Wichtige eingehen

Deycke isolierte aus einem Leprafalle eine säurefeste Streptothrixart, die nach dem Fundort Streptothrix leproides genannt, in der Folge von ihm weder als identisch noch auch verwandt mit dem echten Lepraerreger gekennzeichnet wurde. Injektionsversuche bei Leprakranken mit Reinkulturen dieses Mikroorganismus ergaben Reaktionen am leprösen Gewebe und zum Teil auffällige Besserungen lepröser Symptome. Deycke konnte dann aus den Bakterienleibern eine Substanz extrahieren, die er als die alleinige Trägerin der aktiven Eigenschaften der Kulturen nachwies. Diese Substanz war merkwürdigerweise ein chemisch wohl charakterisierter Fettkörper, ein kristallisierendes Neutralfett, das Nastin. In vielen Fällen verursachte das Nastin bei Leprösen äusserst stürmische, selbst lebensgefährliche allgemeine und lokale Reaktionen, bei denen ausgedehnte Bakteriolyse der Leprabazillen beobachtet wurde. Die lokalen Reaktionen hatten stets eine ausgesprochene Rückbildung der befallenen leprösen Partieen zur Folge; Neigung zu Rezidiven wurde nicht beobachtet. In anderen Fällen verhielt sich das Nastin völlig refraktär. In der reinen Form hielt Deycke das Nastin therapeutisch wegen der Inkonstanz seiner Wirkung nicht für verwendbar. In der Absicht, dem Nastin eine

grössere Reaktionsbreite zu gewährleisten, und dabei die Intensität der Reaktionen auf ein mittleres und ungefährliches Mass herabzudrücken, kombinierte er das Nastin mit dem Benzoylchlorid, einer Substanz, die einerseits säurefeste Bazillen zu entfetten vermag, andererseits stark leukozytoseerregend wirkt. In dieser kombinierten Form hat Deycke das Verfahren der allgemeinen ärztlichen Anwendung zugänglich gemacht.

Über die theoretischen Grundlagen der Deyckeschen Methode lässt sich diskutieren, und Deycke hat selbst seine Theorien stets nur als Arbeitshypothesen hingestellt, auf die er sich nicht versteift. Am wahrscheinlichsten erscheint es mir, dass die Nastinwirkung doch als echte Antikörperbildung aufzufassen ist. Ich und dann Kleinschmidt wiesen gerade am Nastin spezifische, komplementbindende Fettantikörper nach (s. o.). Wenn auch bei gesunden Tieren durch Nastininjektionen keine derartigen Antikörper erzeugt werden konnten, so spricht das nicht gegen die antigene Natur dieses Fettes. Denn dies Schicksal teilt es mit dem Tuberkulin, einem gewiss auch nach schulmässiger Auffassung echten Antigen. Auch der von gleicher Seite erhobene Einwand, dass das Nastin überhaupt kein spezifischer Körper sei, ist hinfällig. Schon Deycke konnte nachweisen, dass Tuberkelbazillen ein identisches oder jedenfalls chemisch und biologisch sehr nahestehendes Neutralfett (Tuberkulonastin) in beträchtlicher Menge enthalten und es ist deshalb sehr wahrscheinlich, dass auch die Leprabazillen ähnliche oder gleiche Fettsäureglyzeride einschliessen.

Und wie sieht es nun mit den bisherigen therapeutischen Ergebnissen der Nastinbehandlung der Lepra aus? Zur richtigen Bewertung schicke ich voraus, dass Deycke selber nie von Heilungen, sondern stets nur von Besserungen des Allgemeinbefindens und der leprösen Symptome gesprochen hat.

Im ganzen sind bisher, soweit sich verwertbare Angaben in der Literatur finden, annähernd 500 Leprafälle mit Nastin behandelt. Von diesen sind in ca. 50% deutliche Besserungen erzielt worden, darunter in ca. 20% sehr weitgehende, die in einer Reihe von Fällen nach eigener Aussage der behandelnden Ärzte einer einstweiligen klinischen Heilung der Symptome sehr nahe kommen.

Deycke selbst ist weit davon entfernt, seine Methode für eine restlose Lösung des therapeutischen Lepraproblems zu halten. Er glaubt aber, auf diesem schwierigen Gebiete einen

deutlichen Fortschritt angebahnt zu haben. Und die bisherigen Behandlungsergebnisse sprechen jedenfalls nicht gegen seine Ansicht.

Tuberkulose.

Einleitung.

Die zwei Grosstaten Robert Kochs auf dem Tuberkulosegebiete, die Entdeckung des Tuberkelbazillus und des Tuberkulins, haben uns bei dieser schwer zu ergründenden Krankheit ungeahnte Erkenntnismöglichkeiten geschaffen. Indessen bewegte sich anfänglich, trotz der grossen neugewonnenen Hilfsmittel, das Suchen nach Erkenntnis auf einem einseitigen und dadurch falschen Wege. Da war es Behring, der mit genialem Scharfblick die Forschung sozusagen herumriss und ihr einen Weg wies, der in ganz anderer Richtung verläuft, als der alte, dabei aber den Vorteil bietet, nicht in einer Sackgasse zu enden, sondern uns dem Ziele einer praktischen Tuberkulosebekämpfung näher zu bringen. Gleichzeitig stellte er den Grosstaten Kochs eine andere zur Seite: die Entdeckung der Rindertuberkuloseschutzimpfung.

Die Immunitätswissenschaft ist für die Erkenntnis von Tuberkuloseentstehung und -Bekämpfung von unsagbarer Wichtigkeit geworden. Wenn auch die Anschauungen Behrings noch nicht allgemein anerkannt sind, so sind sie doch dadurch umso wertvoller, als gerade die kompetentesten Forscher sich ihnen angeschlossen haben. Ich nenne sie am kompetentesten, weil sie ein scharfes biologisches Verständnis mit der Beobachtung an klinischem Materiale verbinden. Die Behringsche Lehre ist am konsequentesten durchgeführt und ausgebaut worden von seinem Schüler Römer, dessen Darlegungen mit zu dem Durchsichtigsten gehören, was über Tuberkulose geschrieben ist. Es sei an dieser Stelle besonders auf sie hingewiesen.

Die Grundfrage der neuen Tuberkuloseforschung ist die: Gibt es beim Menschen eine Tuberkuloseimmunität? Noch jetzt glauben einige Untersucher, diese Frage verneinen zu müssen. Tut man dies, so ist es allerdings schon nötig, dass man sich beide Hände vor die Augen hält und nicht sehen will. — Wir beantworten die Frage mit Ja. Um dieses Ja zu begründen, müssen wir einen kleinen Umweg machen, der bei der Wichtigkeit der Frage notwendig ist.

Menschen- und Rindertuberkulose.

Die Tuberkulose ist am gefährlichsten für das Menschen- und Rindergeschlecht. Die Bazillen der Menschentuberkulose haben gewisse Unterschiede vor den Bazillen der Rindertuberkulose, die sich vor allem im Tierversuche dokumentieren. Die Rindertuberkelbazillen sind für Tiere virulenter. Sie töten Kaninchen und Rinder an ausgedehnter Tuberkulose. Die Menschentuberkelbazillen rufen bei beiden Tierarten nur mehr oder weniger lokal verlaufende Infektionen hervor.

Wenn diese Unterschiede konstant wären — was sie in der Tat nicht sind — so „müsste erst die Frage beantwortet werden, ob wir berechtigt sind, zwei Bakterien, die kulturell und mikroskopisch sehr ähnlich aussehen, sich aber in ihrer krankmachenden Wirkung unterscheiden, als gesonderte Arten aufzufassen" (Behring).

Behring macht bei Beantwortung dieser Frage mit Recht auf das Beispiel der Milzbrandbazillen aufmerksam. Man kann willkürlich im Experimente einen sporenbildenden Milzbranderreger in einen nicht sporenbildenden verwandeln, man kann einen hochvirulenten Stamm künstlich grad weise abschwächen bis zur vollkommenen Unschädlichkeit. Und doch wird keiner die Artgleichheit dieser phylogenetisch zusammengehörigen Stämme, die ja aus einem Stamme gezüchtet sind, leugnen.

Ebenso kann man, wie dies Arloing getan hat, einen menschlichen Tuberkelbazillenstamm künstlich so transformieren, dass er weder kulturell noch tierexperimentell mit dem ursprünglichen Stamme übereinstimmt. Er gleicht dann vielfach einem Hühner tuberkelbazillenstamme. Und doch kann man hier unmöglich von einer Artverschiedenheit des ursprünglichen und des umgewandelten Stammes sprechen.

Weiterhin hat sich gezeigt, dass es natürlich entstandene Übergänge von menschlichen zu Rindertuberkelbazillen gibt.

Fernerhin: Es gibt auch „vom Menschen stammende Kulturen, die ebenso oder noch mehr virulent sind für Rinder, als manche vom Rinde stammende Tuberkelbazillen".

Und umgekehrt: Auch sogenannte typische Rindertuberkelbazillen, die kulturell und tierexperimentell alle Merkmale für Rindertuberkelbazillen aufwiesen, können für den Menschen pathogen werden (Behring). Die Möglichkeit, dass der Mensch vom Rinde her infiziert werden kann, steht ausser allem Zweifel.

Fernerhin hat sich gezeigt, dass Menschentuberkelbazillen in ihrer Virulenz so gesteigert werden können, dass sie sich verhalten wie Rindertuberkelbazillen (Behring, Römer, Damman und Müssemeier, Eber, de Jong).

Und umgekehrt zeigte sich, dass ein hochvirulenter Rindertuberkelbazillenstamm in seiner Virulenz so abgeschwächt werden kann, dass er nur noch die Eigenschaften eines Menschentuberkelbazillenstammes hat (Vallée, Kleine, bei dem die logisch richtigen Schlussfolgerungen aus seinen Versuchen allerdings nicht von ihm selbst, sondern erst von verschiedenen anderen Seiten gezogen werden mussten).

Fernerhin hat sich die Fundamentaltatsache herausgestellt, dass man mit menschlichen Tuberkelbazillen erfolgreich gegen eine Infektion mit Rindertuberkelbazillen immunisieren kann.

Und endlich zeigt es sich, dass durch die Immunkörperreaktionen (Agglutination, Opsoninreaktion) keine Unterschiede zwischen beiden Arten festgestellt werden können. Ein mit Menschentuberkelbazillen infizierter Organismus reagiert gleichhoch gegen Menschen- wie gegen Rindertuberkelbazillen und umgekehrt (Much, Turban und Baer, cf. Tafel II).

Wir haben also Menschen- und Rindertuberkelbazillen nicht als verschiedene Arten aufzufassen. Ihre differenten tierpathogenen Eigenschaften sind wahrscheinlich hervorgerufen durch Anpassung an den Wirtsorganismus. Ein Menschentuberkelbazillus ist vielleicht ein durch lange Menschenpassage abgeschwächter Rinderbazillus. Dafür sprechen Beobachtungen Deyckes in der Türkei. Wenn in eine vorher tuberkulosefreie Gegend Tuberkulose verschleppt wurde, dann starben die Menschen unter dem Bilde der Rindertuberkulose. Hier in den nichtdurchseuchten, das heisst nicht immunisierten Menschenkörpern erlangten die Bazillen ihre ursprüngliche Virulenz.

In unseren Gegenden gehört die grösste Zahl der aus menschlichen tuberkulösen Veränderungen gezüchteten Stämme zu den Menschentuberkelbazillen. Das sagt aber nach dem Ebenerörterten nichts gegen die ursprüngliche Artgleichheit mit den Rindertuberkelbazillen. Zumal alle aus tuberkulösen Lungen gezüchteten Stämme erweisen sich als Typen der Menschentuberkelbazillen. Das sagt aber nichts dagegen, dass in vielen Fällen der

ursprüngliche Stamm rindpathogen war. Denn, wie wir noch sehen werden, sind die Lungenherde meistens Spätformen der Tuberkulose. Die Bazillen befinden sich schon lange in dem Organismus, können sich also schon an diesen angepasst haben. Diese Ansicht ist umso weniger von der Hand zu weisen, als eine Virulenzabschwächung eines rindvirulenten Tuberkelbazillenstammes durch Menschenpassage mit Sicherheit erwiesen ist.

Tuberkuloseinfektion.

Der Mensch kann also sowohl vom Rinde, wie vom Menschen her infiziert werden. In der Mehrzahl der Fälle wird indessen die Infektion vom Menschen herrühren.

Es fragt sich nun: wie erfolgt die Infektion, und wann erfolgt sie?

Ebenso wie bei der vorigen Frage, so verdanken wir auch in dieser Behring eine fundamentale Klärung. Er war der Erste, der mit aller Energie, gestützt auf experimentelle und epidemiologische Studien, die Behauptung aufstellte, dass die Tuberkuloseentstehung in die Kindheit des Menschen zu verlegen sei. Schlossmann schloss sich zuerst dieser Ansicht an, und mancher andere bedeutende Kinderarzt folgte ihm nach. Und jetzt hört man von den verschiedensten Seiten Bestätigungen der Behringschen Lehre, die in dem Satze gipfeln: die Tuberkulose ist eine Kinderkrankheit.

Behring verwarf bei Begründung seiner Ansicht alle Spekulation. Er stützte sich auf reines Tatsachenmaterial. Ich kann in diesem Zusammenhange nicht auf alles eingehen. Vor allem auffallend war ihm die Statistik Naegelis und Burchhards, die an einem Sektionsmateriale feststellten, dass bei fast allen Menschen, die das 18. Jahr überschritten hatten, irgendwelche tuberkulöse Residuen zu finden waren. Wichtig waren auch die damals gemachten Feststellungen von Franz, der die subkutane Tuberkulinreaktion bei einem österreichischen Regimente, also an der ausgesuchten Blüte der Jugend, ausführte, und bis zu 70% positive Reaktionen fand.

Nachdem nun Behring einmal die Tuberkuloseinfektion auf das Kindesalter zurückgewiesen hatte, musste es Aufgabe der Kinderärzte sein, sie an ihrem Materiale auf ihren Wert zu prüfen. Das ist am eingehendsten bisher von Hamburger geschehen. Die Ansichten Hamburgers sind nichts anderes, als die alten

Ansichten Behrings. Sein Verdienst ist indessen, dass er für diese Ansichten ein einwandsfreies Beweismaterial geliefert hat.

Zuerst wandte er seine Aufmerksamkeit auf die pathologisch-anatomische Durchsuchung von Kinderleichen. Er fand dabei einen mit den Jahren steigenden Prozentsatz von tuberkulösen Veränderungen, zumal dann, wenn er durch die vor dem Tode angestellte Tuberkulinreaktion aufmerksam gemacht wurde. Die Untersuchungen sind deshalb besonders wichtig, weil er in seinen Zusammenstellungen vor allem eine Statistik gibt, über die Fälle, die nicht an Tuberkulose gestorben waren, bei denen sich vielmehr tuberkulöse Veränderungen nur als Nebenbefund gezeigt hatten. Eine solche Statistik sei hier wiedergegeben:

1. Jahr	2. Jahr	3.—4. Jahr	5.—6. Jahr	7.—10. Jahr	11.—14. Jahr
1,5 %	9 %	30 %	44 %	86 %	77 %

Aber die pathologisch-anatomische Untersuchung ist viel zu unzulänglich für die Feststellung der Ausdehnung einer Tuberkuloseinfektion. Der Satz, dass man nur dann von Tuberkuloseinfektion sprechen könne, wenn man pathologisch-anatomische Veränderungen nachweisen kann, ist sicherlich falsch. Ich will nur ein Beispiel anführen, das durch die von mir entdeckte granuläre Form des Tuberkulosevirus ermöglicht wurde. Wolff fand am Heidelberger pathologischen Institute in einigen vollkommen normalen kindlichen Drüsen die granuläre Form (Much sche Granula). Die Kinder boten nichts von anatomisch sichtbar zu machender Tuberkulose. Als er diese granulahaltigen Drüsen auf Tiere verimpfte, konnte er Tuberkulose erzeugen.

Man musste also nach einem feineren Erkennungsmittel der tuberkulösen Infektion suchen, als es die anatomische Kontrolle ist. Es lag nichts näher, als die Tuberkulinreaktion heranzuziehen. Die an den verschiedensten Stellen angestellten vergleichenden Untersuchungen ergaben nun auch ein anfangs erschreckendes Resultat. Es zeigte sich, dass etwa vom 10. Jahre ab eine negative Tuberkulinreaktion fast zu den Ausnahmen gehört. Ich lasse hier die Statistik Hamburgers aus Wien folgen.

Statistik Hamburgers und Montis aus Wien (Stich-Reaktion).

Alle Untersucher kommen zu den prinzipiell gleichen Resultaten, nämlich der Zunahme der Tuberkulinreaktion mit den Jahren. Allerdings erzielten nicht alle, wenn auch die meisten, einen so hohen Prozentgehalt wie den eben mitgeteilten. Doch liegt das nicht an Verschiedenheiten der Städte, sondern der Untersuchungsmethodik. Denn eine Tuberkulinreaktion ist empfindlicher, als die andere. So zeigte es sich, dass die Kutanreaktion in vielen Fällen versagt, wo die Stichreaktion noch positive Resultate liefert. Will ich mir also über den Umfang einer Tuberkuloseinfektion ein Urteil verschaffen, so muss ich selbstverständlich die empfindlichste Tuberkulinreaktion nehmen. Nur damit gewonnene Resultate sind verwertbar, zumal auch die empfindlichste Reaktion absolut spezifisch ist. So hätte auch Franz bei seinen Soldaten sicherlich einen viel höheren Prozentsatz positiver Reaktionen gefunden, wenn er statt der groben Subkutanmethode die Stichmethode gewählt hätte.

Ähnliche Resultate kann man auch mit anderen Antikörperreaktionen erzielen. Ich erwähnte schon, dass ein grosser Prozentsatz von Erwachsenen auf die immerhin grobe Agglutinationsprobe gegenüber Tuberkelbazillen positiv reagiert. Die Komple-

mentbindungsmethode gegenüber Tuberkelbazillen und Tuberkulin schien bisher keine in diesem Sinne verwertbaren Resultate zu geben. Es lag das an den in Tuberkuloseseris in grosser Menge vorhandenen, an sich lösenden Stoffen. Diese Störung kann man beseitigen, und dann findet man in einem hohen Prozentsatze bei allen über 14 Jahre alten Menschen eine positive Komplementbindung gegen Tuberkulin (Holmgreen).

Es kommt also darauf hinaus, dass die Tuberkuloseinfektion ins Kindesalter zu verlegen ist. Ob sie dabei auf intestinalem oder pulmonalem Wege entsteht, ist ziemlich belanglos im Vergleiche zur Wichtigkeit dieser neuen Erkenntnis von der Kindheitsinfektion. —

Es fragt sich nun weiter, wie die Ansteckung zustande kommt.

Baumgarten vertritt die Ansicht, dass die Infektion schon im intrauterinen Leben erfolge. Diese Ansicht ist sicherlich nicht von der Hand zu weisen, zumal man in Plazenten Tuberkelbazillen nachgewiesen hat. Indessen wird dieser Infektionsmodus zu den Ausnahmen gehören.

Die Hauptansteckungsgefahr werden wir in dem Menschen zu suchen haben, abgesehen von den Ausnahmefällen, wo tuberkelbazillenhaltige Kuhmilch verantwortlich gemacht werden muss. Das Kind steckt sich an den von seinen Eltern zerstreuten oder in seinem elterlichen Hause vorhandenen Tuberkelbazillen an. Darauf wird es in der Hauptsache hinauskommen.

Nun hat das eben Gesagte keine Allgemeingültigkeit in dem Sinne, dass es für alle Gesellschaftsklassen gleichmässig gilt. In den besser situierten Kreisen ist die Statistik auf Grund einer Tuberkulinreaktion vielleicht etwas günstiger. Aber prinzipiell ändert das wenig an der gewonnenen Erkenntnis, dass dort, wo Tuberkulose vorhanden ist, diese entsteht in den ersten Kindheitsjahren und dass dort die meisten Menschen eine Tuberkuloseinfektion durchmachen.

Natürlich erworbene Tuberkuloseimmunität.

Die Erkenntnis, dass die meisten Menschen eine Tuberkuloseinfektion durchmachen, schliesst zugleich eine andere Erkenntnis in sich. Nämlich die, dass eine Tuberkuloseinfektion längst nicht in allen Fällen zu einer progredienten Tuberkulose führt, sondern dass eine Infektion ausheilen kann (Römer, Wolff-Eisner).

Wenn wir nun sehen, dass die meisten erwachsenen Menschen auf Tuberkulin reagieren, der grösste Teil aber ganz gesund ist, so ergibt sich daraus von selbst, dass diese Tuberkulinreaktionen kein Anzeichen für aktive Tuberkulose sein können. Sie zeigen nur an, dass der Mensch irgendwie einmal eine Tuberkuloseinfektion durchgemacht hat.

Sind nun solche Menschen, die keine klinisch erkennbare Folgen ihrer Infektion aufzuweisen haben, immun?

Wir wissen, dass das Überstehen einer Infektion bei vielen Krankheitserregern eine hohe Immunität des Organismus setzt. Wir können also allein schon per analogiam auf ähnliche Verhältnisse bei der Tuberkulose schliessen. Wir können uns wohl vorstellen, dass die überstandene Infektion einen hohen Immunitätsgrad setzt, der immer wieder von neuem ergänzt und verstärkt wird. Kommt der Mensch doch fast ständig während seines Lebens mit Tuberkelbazillen in Berührung. Vermöge seiner auf natürlichem Wege aktiv erworbenen Immunität überwindet er aber leicht die späteren Infektionen. Gleichzeitig wird aber durch die ständig erfolgenden Abwehrbewegungen im Organismus immer wieder von neuem die Immunität verstärkt, und so mag es kommen, dass man noch Jahrzehnte nach der Kindheitsinfektion im Körper spezifische Tuberkuloseantikörper nachweisen kann.

Es braucht aber auch garnicht einmal zur vollkommenen Vernichtung des Tuberkulosevirus nach der Infektion zu kommen. Die Befunde von verkästen einzelnen Drüsen, die noch virulente Tuberkelbazillen enthalten und die dennoch die einzige Manifestation des Tuberkulosevirus im Körper sind, deuten darauf hin, dass der Körper es in solchen Fällen verstanden hat, die eingeschlossenen Erreger in Schach zu halten. Gleichzeitig ist er aber dadurch, infolge der dabei notwendigen Bildung von Schutzstoffen, auch gegen eine von aussen kommende Infektion gesichert.

Für die hohe Immunität, die eine überstandene Tuberkuloseinfektion hinterlässt, kann man verschiedene Beweise erbringen, die ich längst nicht alle an dieser Stelle aufführen kann.

Dass überhaupt eine Tuberkuloseimmunität möglich ist, dafür hat Behring zuerst den glänzendsten Beweis durch seine Rindertuberkuloseschutzimpfung gebracht. Er zeigte, dass man mit lebenden Menschentuberkelbazillen Rinder gegen Rindertuberkulose im grossen Stile immunisieren kann.

Eine Immunisierung mit totem Material ist jüngst von Deycke und Much festgestellt worden und bedarf nur noch einer weiteren Ausbauung.

Römer hat vor allem die Verhältnisse am tuberkulösen Individuum studiert und die Behauptung Kochs, dass eine Tuberkuloseinfektion vor einer Reinfektion schütze, durch experimentelle Beweise als unwiderleglich hingestellt. Ein tuberkulöses Tier ist gegen eine erneute Tuberkuloseinfektion geschützt. Das heisst nichts anderes, als das: Trotzdem es tuberkulös ist, ist es doch tuberkuloseimmun gegen eine zweite Infektion. Die Tuberkuloseinfektion setzt also, solange der Körper unter ihrem Einflusse steht, eine Immunität gegen eine erneute Infektion. Und zwar ist diese Immunität ganz enorm hoch. Daran lässt sich nicht mehr rütteln.

Es erscheint also an sich schon theoretisch möglich, dass nach dem Abklingen der Infektion, wie dies ja beim Menschen vorkommt, die erzeugte Immunität fortbesteht. Und das vielleicht umso eher, als der Mensch immer wieder mit Tuberkelbazillen in Berührung kommt, die er unschädlich machen muss. Durch die unschädlich gemachten Tuberkelbazillenstoffe wird dann wahrscheinlich die Immunität immer wieder von neuem verstärkt. Es handelt sich dabei sozusagen um immer wieder erneute abklingende Infektionen.

Unsere Organismen, die alle eine Tuberkuloseinfektion überstanden haben, verhalten sich ganz anders, als solche, die niemals mit Tuberkulose in Berührung gekommen sind. So gibt es beispielsweise in der Türkei noch ganz abgeschlossene Orte, die tuberkulosefrei sind. Kommen aus solchen Gegenden Leute als Soldaten nach Konstantinopel, so fallen sie dort widerstandslos der Tuberkulose zum Opfer. Und umgekehrt: Schleppen diese Soldaten die Tuberkulose in ihr Heimatsdorf, so grassiert die Tuberkulose dort in Form einer entsetzlichen Seuche mit ganz anderen anatomischen Veränderungen. Erst wenn die Gegend mehr oder weniger durchseucht ist, verliert die Krankheit den in unseren Gegenden unbekannten fudroyanten Charakter (Deycke). Was heisst das anders, als dass wir auf Tuberkulin reagierende, d. h. irgend einmal tuberkuloseinfiziert gewesener Europäer immunisiert sind gegen die uns umgebenden Tuberkelbazillen, denen ein nicht geschützter, d. h. nicht infiziert gewesener Organismus widerstandslos erliegt?

Römer beschrieb dasselbe in Argentinien und zieht dieselben Schlussfolgerungen. — Wolff-Eisner macht, denselben Gedankengang verfolgend, darauf aufmerksam, dass Neger in Europa der Tuberkulose so häufig widerstandslos anheim-

fallen. Sie sind eben in Afrika niemals mit dem Virus in Berührung gekommen, haben niemals einen Schutz erreichen können, ihr Körper ist nicht umgestimmt gegenüber dem Tuberkulosevirus.

Von den vielen klinischen Feststellungen, die dafür sprechen, dass eine Tuberkuloseinfektion Immunität verleiht gegen eine erneute Infektion, kann ich hier nicht alle anführen. Bekannt ist die Beobachtung, dass Lupuskranke sehr selten Phthise haben und umgekehrt.

Hamburger weist dann ferner darauf hin, dass man häufig bei der Sektion nur einen Tuberkuloseherd beim Menschen findet. Das lässt sich entschieden nicht anders erklären, als dass dieser Herd vor den späteren Infektionen, denen der Mensch im Leben immerfort ausgesetzt ist, geschützt hat.

Auch kommen viele Berufe, wie der ärztliche, besonders häufig mit Tuberkulosevirus in Berührung, ohne dass dadurch die Tuberkulosesterblichkeit in ihnen grösser wäre, als in anderen Berufen.

Alles in allem: Es gibt nicht nur eine experimentell beim Tier zu erzeugende Tuberkuloseimmunität, sondern auch eine beim Menschen von selbst entstehende Immunität. Diese Selbstimmunisierung des Menschen kommt zustande durch eine Tuberkuloseinfektion. Der dadurch gesetzte Schutz kann ganz enorm sein.

Schwindsuchtentstehung.

Es wird also darauf ankommen, welcher Art die erste Kindheitsinfektion ist. Ist es eine geringe Infektion, so kann sie überwunden werden und führt dann zu einer Immunität. Dabei ist es gleichgültig, ob die erste Infektion völlig ausheilt in dem Sinne, dass alle Bazillen abgetötet werden. So kann beispielsweise eine verkalkte Drüse noch lebende Tuberkelbazillen enthalten, die, auf empfängliche Individuen überimpft, Tuberkulose erzeugen, dem Träger aber nicht nur nicht gefährlich, sondern ein Grund seiner Immunität sind.

Ist die Infektionsdosis gross, so wird es zu einer Tuberkulose kommen. Diese kann dann schon in der Kindheit zum Tode führen. Oder aber sie setzt erst in späterem Alter zerstörend ein (Römer). Und das führt uns zu der viel umstrittenen Frage der Phthisiogenese.

Behring prägte seinerzeit das Wort: „Die Schwindsucht ist das Ende von dem Liede, das dem Säuglinge schon an seiner Wiege gesungen wurde." Das werden wir nach dem eben Erörterten ohne weiteres verstehen. Das heisst also: die Schwindsucht ist eine Reinfektion.

Es fragt sich nur: entsteht diese Reinfektion durch von aussen eindringende Infektionen, oder entsteht sie von den alten Krankheitsherden aus, also von innen her?

Nach allem, was wir bisher erörtert haben, werden wir uns unbedingt der Ansicht zuneigen müssen, dass in den meisten Fällen die Reinfektion von innen her erfolgt. Unter der starken Infektion in der Kindheit kann der Körper noch einige Zeit fortleben, ohne dass es zu gefährlichen Erscheinungen kommt. Es setzt auch hier eine Immunisierung ein. Aber diese hält dem Virus nicht stand. Zumeist in den Entwickelungsjahren, wo an den Organismus die stärksten Ansprüche gestellt werden, geht der Körper an der Menge der in ihm vorhandenen Keime zugrunde.

Es wird also auf die Quantität der Infektionserreger ankommen, die der Mensch in seiner Jugend in sich aufnimmt und die dann auch für später massgebend ist (Römer). Wer sich an diesen Gedankengang einer Reinfektion von innen heraus schlecht gewöhnen kann, der braucht zum Vergleiche nur die Verhältnisse bei Lues heranzuziehen.

Aber das ist sicherlich nicht die einzige Ursache. Die andere, die bei jeder Infektion eine ebenso wichtige Rolle spielt, wie der Infektionserreger, ist die Beschaffenheit des befallenen Organismus. So braucht beispielsweise die Infektionsdosis garnicht sehr gross zu sein. Es kommt zu Immunisierungsvorgängen, unter denen die Infektion allmählich ganz überwunden würde. Da tritt plötzlich eine interkurrente Krankheit (Masern) ein und durchkreuzt die Tuberkuloseimmunisierung. In dem vorübergehend geschwächten Organismus kann sich das Virus vermehren. Es kommt zu einem Aufflammen, dem der Körper nun schnell oder allmählich erliegt. Diese Schwächung kann auch auf andere Weise eintreten. Sie kann auch angeboren sein. Sie kann aber auch durch äussere Lebensbedingungen verursacht sein. So findet man, dass in manchem Berufe, wie z. B. bei den Bergarbeitern, eine erschreckend hohe Tuberkulosemortalität herrscht. Wir können uns denken, dass derartige, den Organismus schädigende Berufe wie interkurrente Krankheiten wirken. Es kommt zu einer stetig wachsenden Schädi-

gung des Organismus, durch die dann vorher ganz harmlose, in Schach gehaltene Herde zu neuer Virulenz entflammen können.

Man kann sich aber auch vorstellen, dass derartige schädigende Momente in der Weise eine Rolle spielen können, dass die vorhandene Immunität so stark herabgesetzt werden kann, dass nun gehäufte, von aussen kommende Infektionen in dem Körper haften können. Eine derartige Phthisiogenese wird aber nach dem eben Erörterten immer zu den Ausnahmen gehören.

Mit diesen Erkenntnissen haben wir zugleich die Möglichkeit gewonnen, den Kampf gegen die Tuberkulose dort einzusetzen, wo er am meisten Erfolg verspricht. Wir werden also vor allem unser Augenmerk auf die Kindheit richten. Da das Haus die Ansteckungsquelle ist, so werden wir danach streben, die Berührung des Kindes mit einem tuberkulosedurchseuchten Hause zu vermeiden (Römer). Schwer wird es sein, tuberkulösen Eltern das Heiraten zu verbieten, was aber an sich die Phthise sicherlich eindämmen würde. So wird man darauf sehen müssen, die Kinder tuberkulöser Eltern zu isolieren. Sie müssen in einer nicht tuberkulosedurchseuchten Gegend aufgezogen werden. Denn die starken Infektionen sind ja hauptsächlich zu fürchten. Die günstige Wirkung schwacher Infektionen wird dadurch nicht umgangen. Denn der kann in Europa kaum Einer, auch unter den günstigsten Lebensbedingungen, entgehen. Ein solches vollkommenes Bewahrtbleiben vor jeder Tuberkuloseberührung wäre auch gar nicht erstrebenswert, da sich ein so bewahrter Organismus gegenüber den im äusseren Leben ständig vorhandenen Infektionen nicht anders verhält wie ein kindlicher Organismus oder wie der aus tuberkulosefreien Gegenden nach Konstantinopel verschlagene Türke.

Ob derartige hygienische Massregeln — und darauf würde es wohl hinauskommen — aber ausreichen werden, erscheint mir mehr als fraglich. Wir haben deshalb zum Schlusse noch zu untersuchen, welche Resultate die Immunotherapie bisher aufzuweisen hat, und was wir von ihr für die Zukunft noch zu erwarten haben. —

Diagnose s. S. 170 f.

Therapie.

a) Serumtherapie.

Da eine Schutzimpfung beim Menschen aussteht, so handelt es sich einstweilen nur um die Möglichkeit der Heilung einer Tuberkulose durch immunisatorische Mittel.

Dass es eine Immunität bei Tuberkulose gibt, ist erwiesen. Für die Tuberkuloseimmunität des Menschen haben wir soeben die verschiedensten Beweisgründe angeführt. Die Möglichkeit einer Tuberkuloseimmunität bei Rindern hat zuerst Behring durch seine glänzende therapeutische Tat der Rindertuberkuloseimmunisierung erwiesen. Wir wissen indessen noch nicht, auf was für Stoffen diese Tuberkuloseimmunität beruht, ob diese im Serum vorhanden sind, oder ob, wie das auch bei den Pocken (und der Syphilis!) der Fall zu sein scheint, die Immunität auch an fixe Elemente des Körpers geknüpft ist.

Neuerdings hat Ruppel an Tieren ein hochwertiges Serum hergestellt, und glaubt darin nun die Tuberkuloseantikörper nachgewiesen zu haben, weil dieses Serum die Reaktionen des Antikörpers gibt. Das ist natürlich kein Beweis. Denn erstens ist es ganz gleichgültig, ob man bei solchem Serum opsonische und komplementbindende und Überempfindlichkeit machende Eigenschaften nachweist. Das sind ja doch nur Äusserungen eines und desselben Antikörpers. Und zweitens fragt es sich, ob dieser Antikörper nun auch wirklich zur Heilung der Tuberkulose zu gebrauchen ist. Denn er lässt sich natürlich ebensogut und auf dieselbe Weise erzielen wie der Antikörper gegen Typhusbazillen. Ich brauche zu dem Zwecke ja nur Bazillensubstanzen einzuspritzen. Dass aber ein solches antikörperhaltiges Serum nun als Heilmittel der menschlichen Krankheit ganz unbrauchbar sein kann, haben wir beispielsweise beim Typhus gesehen und auch die Gründe dafür gerade an diesem Beispiele erörtert.

Ganz irreführend sind die Feststellungen Ruppels, dass dieses Serum bakteriolytische Fähigkeiten haben soll. Mischt man es mit Tuberkelbazillen und bringt es in die Bauchhöhle von Meerschweinchen, so ist allmählich mit der Ziehlfärbung das Virus nicht mehr darstellbar. Das sagt aber garnichts. Denn ich habe ja durch die Entdeckung der granulären Form des Tuberkulosevirus gezeigt, dass das Verschwinden des ziehlfärbbaren Virus absolut nichts anderes bedeutet, als das Verschwinden der säurefesten Substanz, d. h. der Fettsäuren. Das Virus kann dann vollvirulent in Gestalt der granulären Form erhalten bleiben. Man kann also in solchem Falle nur von fettsäurelösenden Eigenschaften des Serums sprechen. Erst die Gramfärbung gibt uns Aufschluss, ob wirklich das Virus als solches verschwunden ist.

Der theoretische Teil der Ruppelschen Ausführungen wird dann leider auch noch durch andere irrige Ansichten in seinem Werte beeinträchtigt. Er geht unter anderem von der

ganz falschen und seit langem als irrig erkannten Ansicht aus, das Komplement stamme von den Leukozyten. Ich habe in dem Abschnitte über leukozytäre Bakteriozidine des genaueren dargetan, dass das Komplement von überall herstammen könnte, nur ganz sicher nicht von den Leukozyten.

Trotz dieser Ausstellungen könnte aber das Ruppelsche Serum praktisch brauchbar sein. Das muss die Zukunft lehren. Sehr hübsch sind die von Ruppel angeführten Meerschweinprotokolle, wo die Tiere mit sensibilisierten Tuberkelbazillen behandelt werden. Unter sensibilisiert versteht man folgendes: Mischt man abgetötete Bazillen mit Immunserum zusammen, so werden diese ihrer giftigen Eigenschaften beraubt. Gerade bei Tuberkelbazillen hat man schon lange nach solchen entgiftenden Eigenschaften gesucht, in der Hoffnung, therapeutisch dadurch weiterzukommen. Das Serum kann dann nach der Einwirkung auf die Bazillen wieder von diesen getrennt werden. Sensibilisierte Typhusbazillen hat man neuerdings zur Typhusschutzimpfung empfohlen. Vergl. auch meine Methode der Vakzinetherapie. (Bazillen + Serum.) Ich komme nachher noch kurz auf diesen Punkt zurück.

Ob eine reine Serumtherapie der menschlichen Tuberkulose möglich ist, möchte ich bezweifeln. Der Infektionsmodus ist zu kompliziert, und, wenn überhaupt, so ist im Serum sicherlich immer nur ein Teil der Abwehrstoffe vorhanden.

Das Ruppelsche Serum wäre ein bakterizides Serum. Die im Handel befindlichen anderen Sera von Maragliano und Marmorek sollen sich mehr gegen die toxischen Substanzen des Tuberkelbazillus richten. Das Marmorek'sche Serum wird per Klysma täglich verabreicht (20 ccm). Einen nennenswerten Heilerfolg habe ich von beiden Seris nicht gesehen.

Neuerdings hat Spengler ein Mittel in den Handel gebracht. Er geht von der Voraussetzung aus, dass die Tuberkulose-Immunkörper in den roten Blutkörperchen vorhanden seien, und verwendet Extrakte daraus in homöopathischer Dosis. Seinen und seiner Schüler Mitteilungen gegenüber erscheint Skepsis am Platze zu sein. Namhafte Autoren haben sich von der absoluten Unwirksamkeit des Mittels überzeugt.

b) Vakzinetherapie.

Die Serumtherapie bei Tuberkulose steckt also noch in den Kinderschuhen. Sehen wir zu, was uns die andere Bekämpfungsmöglichkeit, die Vakzinetherapie für Aussichten bietet.

Hier spielt nun das Tuberkulin seine vielumstrittene Rolle. Es ist ungeheuer schwer zu sagen: die und die Fälle sind durch Tuberkulin geheilt worden. Man kann das nicht mit absoluter Sicherheit beweisen. Man weiss auch nicht, wieviel auf Rechnung anderer Faktoren zu setzen ist. Im Tierexperimente versagt das Tuberkulin therapeutisch vollkommen. Dennoch kann man wohl behaupten, wenn man alles in dem in der Literatur vorliegenden Materiale streng gegeneinander abwägt, dass dem Tuberkulin für die günstige Beeinflussung menschlicher Tuberkulose eine Bedeutung zukommt, und dass es in vielen Fällen die Heilung begünstigt oder sie gar herbeiführt. Dafür sprechen auch die hier von Lenhartz erhobenen Befunde.

1. Das Alttuberkulin wird am besten so gegeben, dass man mit sehr kleinen Dosen anfängt, etwa mit $^1/_{100}$ mg. Man kann auch mit noch kleineren Dosen beginnen ($^1/_{1000}$ mg). Wenn keine Reaktion erfolgt, steigt man langsam in etwa wöchentlichen Pausen. Am besten nimmt man immer das Doppelte der zuletzt eingespritzten Dosis. Höher als 1000 mg soll man nicht gehen. Ein bestimmtes Schema kann überhaupt nicht angegeben werden. Tritt bei einer Dosis eine Reaktion ein, so geht man am besten nicht in der Dosis zurück, sondern man wiederholt die Einspritzung derselben Menge solange, bis keine Reaktion mehr eintritt. Nachdem die Dosis reaktionslos vertragen ist, steigt man wieder.

Der Sinn der Kur ist, dem Patienten eine Immunität gegen Tuberkulin zu verleihen. Das ist natürlich nicht gleichsinnig mit Immunität gegen Tuberkulose. Denn wir wissen noch garnicht genau, was das Tuberkulin eigentlich darstellt. Wir können aber soviel sagen, dass es nur einen Teil der immunisierenden Eigenschaften des Tuberkulosevirus enthält. Wir werden durch es auch nur eine Teilimmunisierung herbeiführen, indem wir es dem Körper überlassen, den anderen notwendigen Teil selbst hervorzubringen. In manchen Fällen wird er das tun, in andern nicht. Daher auch das Versagen der Tuberkulinkur in vielen Fällen.

Dass das Tuberkulin eine ausgesprochene Wirkung auf den tuberkulösen Herd ausübt, ist zweifellos. Bei Tieren kann man nach Tuberkulineinspritzung eine exsudativ-entzündliche Reaktion um die tuberkulösen Herde herum nachweisen. Auch beim Menschen kommt es ja zu Herdreaktionen (s. o.). Der Mechanismus, durch den diese zustande kommen, ist noch ganz unbekannt.

Hier wirft sich nun die Frage auf, ob man nicht durch eine Tuberkulinkur unter Umständen das Gegenteil von dem erreicht, was man erreichen möchte, nämlich eine Mobilisierung des in dem tuberkulösen Herde vorhandenen Virus. Gerade bei lokalisierter Drüsentuberkulose ist diese Frage sehr wohl aufzuwerfen. Die lokalisierte Bronchialdrüsentuberkulose spielt ja — gerade bei Kindern der besser situierten Kreise — eine grössere Rolle, als man früher annahm. Manche Formen von wochenlangem Fieber sind darauf zurückzuführen. Soll man auch da mit Tuberkulin behandeln? Die Frage ist dahin zu beantworten, dass man durch unvorsichtige Tuberkulinkuren allerdings schaden kann. Bei ganz vorsichtigen Kuren jedoch, d. h. beim Beginnen mit ganz geringen Dosen ($^1/_{1000}$ mg) ist eine solche Schädigung so gut wie ausgeschlossen.

Kontraindikationen gegen eine Tuberkulintherapie bieten überhaupt nur die progredienten hoffnungslosen Fälle. Bei allen anderen kann man eine vorsichtige, individualisierte Therapie versuchen. Nur soll man, wenn es irgend möglich ist, die Kur nicht im Hause vornehmen, sondern die Kranken aus ihrer Umgebung herausbringen.

Ausser dem Alttuberkulin hat Koch noch zwei andere Präparate in den Handel gebracht. Das Tuberkulin R. (oder T. R.) und das Neutuberkulin (oder Bazillenemulsion).

2. Das Tuberkulin R. wird aus getrockneten Tuberkelbazillen hergestellt, die mechanisch zertrümmert werden. Die Trümmer werden in Kochsalzlösung aufgeschwemmt und zentrifugiert. Die klare Flüssigkeit heisst Tuberkulin O., die abzentrifugierten Bazillentrümmer Tuberkulin R.

3. Im Neutuberkulin wird diese Trennung von wasserlöslichen und unlöslichen Stoffen nicht vorgenommen. Es besteht nur aus den mechanisch zertrümmerten Tuberkelbazillen, die in Glyzerinwasser aufgeschwemmt werden.

Für die Behandlung mit diesen Präparaten kann ebenfalls kein Schema angegeben werden. Auch hier hat sich eine nach demselben Prinzipe wie bei der Alttuberkulintherapie gehandhabte Methode als geeignet herausgestellt. Man fängt danach auch hier mit ganz geringen Dosen an (etwa $^1/_{1000}$ mg) und steigt in wöchentlichen Abständen um das Doppelte.

Die beiden Präparate unterscheiden sich vom Alttuberkulin dadurch, dass sie aus Bazillen hergestellt sind. Sie machen auch weit weniger Fieber, als das aus Bouillonkulturfiltrat dargestellte Alttuberkulin.

Hatte man erkannt, dass das alte Tuberkulin nur einen Teil der immunisierenden Substanzen enthält, so war die Einführung der Bazillenemulsion insoferne ein Fortschritt, als sie alle Bestandteile des Tuberkelbazillus enthält. Aber mit diesem Vorteile verbindet sich der Nachteil, dass die Stoffe in schwer resorbierbarer Form dem Körper zugeführt werden. Der Körper muss sie erst auflösen, wenn sie wirksam sein sollen. Ganz abgesehen davon, dass ihm diese Auflösung nicht immer gelingt, so ist es ausserdem die Frage, ob die Stoffe nach vom eigenen Körper erfolgter Auflösung überhaupt noch für den betreffenden Körper wirksam sind. Corpora non agunt nisi soluta.

4. Es ist deshalb schon als ein Fortschritt zu betrachten, wenn man die Auflösbarkeit der Bazillen durch Sensibilisierung zu erhöhen versuchte (s. oben). Ruppel und Meier haben ein solches Präparat unter dem Namen Tuberkulose-Sero-Vakzin in den Handel gebracht. Trotz der theoretisch anzunehmenden Verbesserung unterscheidet sich dieses Mittel in der Menschenpraxis in seiner Endwirkung nicht wesentlich von den anderen Tuberkulinen, nur dass es im Augenblicke leichter resorbierbar ist und besser vertragen wird als die Bazillenemulsion (Koch).

Das liegt meiner Meinung nach daran, dass wir beim Tuberkelbazillus mit ganz anderen Verhältnissen zu rechnen haben, als bei anderen Bazillen. Und diese Verhältnisse werden verursacht durch die im Tuberkelbazillus vorhandenen Fettsubstanzen. Eben diesen Verhältnissen suchten Deycke und ich Rechnung zu tragen durch unsere Untersuchungen.

Bevor ich darauf kurz eingehe, will ich noch andere Tuberkuline erwähnen, die sich in ihrer Wirkung nicht wesentlich von den eben beschriebenen unterscheiden.

5. Tuberkulin Beranek ist eine Mischung von Alttuberkulin und Extraktivstoffen aus Tuberkelbazillen.

6. Perlsuchttuberkulin. Dieses stammt nicht von menschlichen, sondern von Rindertuberkelbazillen her. Es soll weniger giftig sein.

7. Endlich ist noch das Rosenbachsche Tuberkulin zu erwähnen. Rosenbach ging von der Vorstellung aus, dem Tuberkulin seine giftige Wirkung zu nehmen, ohne dadurch seine immunisatorischen Eigenschaften zu zerstören. Erreicht wird das durch Zusammenbringen der Tuberkelbazillen mit Trichophyton. Man kann von diesem Tuberkulin unbeschadet grössere Mengen einspritzen. Aber ein besserer praktischer

Erfolg als mit den alten Präparaten ist einstweilen nicht zu verzeichnen.

Will man das Tuberkulin entgiften, so kann man dies viel einfacher haben. Ich wies jüngst, wie erwähnt, mit Deycke nach, dass menschliches Gehirn das Tuberkulin entgiftet, wenn man die Mischung bei 56° mehrere Tage stehen lässt. Man kann dann den Leuten grosse Dosen unbeschadet einspritzen. Aber auch solches entgiftetes Tuberkulin unterscheidet sich nicht von den ursprünglichen Präparaten.

Theoretisch ist dieser Punkt indessen wichtig. Denn er zeigt uns, dass die Überempfindlichkeit machende Substanz des Tuberkulins zur Immunisierung garnicht nötig ist. Alle theoretischen Erwägungen darüber, ob man die Patienten bis zur vollkommenen Unempfindlichkeit gegen Tuberkulin behandeln solle oder nicht, sind dadurch überflüssig geworden. Man meinte, durch die Behandlung schalte man die eventuell nützliche Überempfindlichkeit aus. Ist das Tuberkulin eine rein toxische Substanz, so wäre an sich schon die Ausschaltung der Überempfindlichkeit anzuraten. Wenn es aber auch etwas anderes ist, so konnte durch diese Entgiftungsmethoden gezeigt werden, dass die Immunisierung unabhängig ist von dem Bestehen einer Tuberkulinüberempfindlichkeit. Die alte Ansicht, bis zur Tuberkulinunempfindlichkeit weiter zu behandeln, gewinnt dadurch eine Stütze. Denn die Hauptsache ist, dass man dem Körper die immunisierenden Substanzen in mögliehster Menge zuführt, ohne ihn durch die reaktiven Eigenschaften dieser Substanzen zu schädigen. Diese reaktiven Eigenschaften sind nur eine Nebenwirkung der immunisierenden Substanz, die zur Immunisierung nicht nötig ist.

c) Untersuchungen von Deycke und Much.

Der Tuberkelbazillus besteht in der Hauptsache aus zwei Substanzen:

1. Eiweiss-Substanzen.

2. Fett-Substanzen. Die Fettsubstanzen zerfallen wieder der Hauptsache nach in Fettsäuren, Neutralfette und Lipoide. Andere noch vorkommende Substanzen sind, wie unsere Untersuchungen dargetan haben, immunisatorisch unwirksam, brauchen hier demnach auch nicht berücksichtigt zu werden.

Eiweisssubstanzen und Fettsubstanzen sind spezifisch. Doch mit dem Unterschiede, dass die Eiweisssub-

stanzen wohl in der Hauptsache nur den Tuberkelbazillen eigen sind; die spezifischen Fettsubstanzen dagegen hat der Tuberkelbazillus gemeinsam mit anderen Mikroorganismen aus der Gruppe der säurefesten Bakterien.

Diese Tatsache geht vor allem aus neuerlich von mir mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion angestellten Versuchen hervor. Sie kann aber auch durch Rückschluss aus den Ergebnissen mit Nastin ersehen werden. Nastin, das aus einer Streptothrixart hergestellte Fett, macht beim tuberkulösen Organismus dieselben Erscheinungen wie das aus Tuberkelbazillen hergestellte Fett (Tuberkulonastin). Man kann also eins durchs andere ersetzen.

Er wurde teils von mir, teils von anderer Seite festgestellt, dass sowohl Fette wie Lipoide typische Antikörper erzeugen können. Es ist daraus der Rückschluss gestattet, dass bei Bakterien, die Lipoide und Fette führen, für deren Bekämpfung auch Antikörper notwendig sind, die gegen diese Substanzen gerichtet sind.

E i n e Art von Antikörpern allein genügt nicht. Das lehrten uns verschiedene Feststellungen.

1. Aus einer genaueren Analyse der M u c h schen Granula ersahen wir, dass diese widerstandsfähige und vollvirulente Form nicht allein aus Eiweiss, sondern aus einer Mischung von Eiweiss und Neutralfett bestehen müsse. (Neutralfett ist färberisch nicht darstellbar, verhindert aber das Eindringen der gewöhnlichen Farbstoffe.) Durch F e t t s ä u r e antikörper wird nur die säurefeste Substanz (ziehlfärbbar) zerstört. Das Virus bleibt als granuläre Form am Leben. Durch E i w e i s s antikörper, die lediglich durch Tuberkelbazilleneiweiss hervorgerufen sind, wird diese Form n i c h t zerstört. Immunisiert man aber mit einer M i s c h u n g von Eiweiss und Fett, so gehen auch die M u c h schen Granula zugrunde.

2. Wir stellten uns die Substanzen in reiner Form dar und machten Immunisierungsversuche an dem so tuberkuloseempfänglichen Meerschweine. Tiere, die n u r mit Tuberkelbazillen-eiweiss behandelt wurden, waren nicht geschützt gegen eine Infektion mit Tuberkelbazillen. Ebensowenig konnte ein Schutz erzielt werden durch Behandlung mit Fett (Nastin oder Tuberkulonastin). M i s c h t e n wir aber beide Substanzen (Fett + Eiweiss), so erhielten wir nicht in allen, aber in einigen Fällen glatte Immunisierungen.

3. Ähnliches stellten wir auch am Menschen fest. Spritzt man tuberkulösen Menschen Tuberkelbazillen-Eiweiss allein ein, so setzt man zwar keine Schädigungen, aber auch keine Besserungen. — Spritzt man Fett allein ein, so bekommt man heftige Reaktionen, durch die der tuberkulöse Prozess durchaus ungünstig beeinflusst wird. Vor der Anwendung von reinem Nastin bei Tuberkulose ist deshalb dringend zu warnen! — Mischt man aber Fett + Eiweiss, so werden die Präparate vertragen und üben eine immunisatorische Wirkung aus, die allerdings auf Vollkommenheit keinen Anspruch machen kann.

Eiweiss + Neutralfett genügt in den meisten Fällen nicht allein für Immunisierungen. Es müssen noch die anderen immunisatorisch wirksamen Substanzen behilflich sein. Wenn in einigen Fällen doch Immunisierungen erzielt werden, so zeigt dies, dass der Körper aus den injizierten Tuberkelbazillen diese Substanzen selbst frei zu machen und gegen sie gerichtete Antikörper zu bilden imstande war.

Jedenfalls haben wir aber auch schon durch diese Versuche bewiesen, dass eine Tuberkulose-Immunisierung mit nicht lebensfähigem Materiale möglich ist. Man muss dabei nur der Eigenart des Tuberkelbazillus Rechnung tragen und muss die immunisatorisch wirksamen Substanzen in vollkommen gelöster Form zuführen.

Das sind zwei Erkenntnisse. Und die dritte ist die, dass man die Substanzen möglichst konzentriert zuführen muss, ohne durch diese Zuführung an sich dem Körper zu schaden.

Zur Darstellung der Substanzen bedienen wir uns verschiedener Verfahren. Wenn diese auch noch nicht genügend erprobt sind, um einen Anspruch auf Idealsubstanzen zu machen, so könnten sie doch einmal in Zukunft wichtig werden, entweder sie selbst als solche, oder nach denselben Prinzipien hergestellte, erweiterte Präparate. Ich will sie deshalb hier kurz anführen. Der Kampf der Tuberkulose ist schwer und zeitraubend. Man sollte sich gerade hierin gegenseitig unterstützen und nicht ständig bekritteln. Ein Einzelner allein kann ihn kaum zu Ende führen. Deshalb muss gerade er ganz gross und frei von persönlicher Missgunst aufgefasst werden.

1. Tuberkelbazillen eiweiss: Die Bazillen werden durch Benzoylchlorid entfettet und alsdann die entfetteten Leiber durch Dimethylamin aufgelöst.

2. Fett. Es wird aus dem Benzoylchloridrückstande in ähnlicher Weise wie das Nastin gewonnen. Neuerdings zeigte

sich uns der sehr wenig eingreifende Tetrachlorkohlenstoff brauchbar. Eiweiss und Fett können dann gemischt werden.

3. Eine vollkommene Auflösung der ganzen Bazillen erreicht man durch Neurin (25 proz.). Dieses wirkt so rapide, dass es bei 56° in zwei Teilen ein Teil feuchte Tuberkelbazillen vollkommen aufzulösen vermag. Ähnlich wirken quaternäre Ammoniumbasen, z. B. Tetramethylammoniumhydroxyd. Diese Auflösung ist so kinderleicht, dass wir sie gleich nach ihrer Entdeckung der mit uns in Verbindung stehenden Fabrik übertrugen, der es ebenso wie uns mühelos gelang, und die sich höchlich darüber verwunderte, dass wissenschaftliche Untersucher nicht dasselbe zu Wege bringen konnten. An sich kommt natürlich nur der in Betracht, der etwas kann und nicht der, der etwas nicht kann. Aber doch hindert ein solches Nichtkönnen Einzelner, zumal wenn es nicht verschwiegen wird, den Fortschritt sehr, da es dem der Materie ferner Stehenden ganz falsche Begriffe beibringt. Im übrigen muss hier gesagt werden, dass die in Neurin aufgelösten Tuberkelbazillen wohl noch reaktiv sind, dass aber die Auflösung wahrscheinlich zu weitgehend ist, und dadurch zu schwerwiegende Veränderungen mit den Substanzen vor sich gehen, als dass es in praxi dem Idealpräparate entsprechen könnte. Man kann aber die Dartsellung so modifizieren, dass sie weniger eingreifend ist.

4. Viel weniger eingreifend ist die Einwirkung des Lezithins. Sie geschieht auch am besten bei 56—58°. Das Neurin löst in 1 Tage, die Lezithinlösung erfordert oft mehrere Wochen. Und dann ist dabei noch folgendes zu bedenken. Einmal eignen sich nicht alle, sondern nur bestimmte Tuberkelbazillenstämme dafür. Und zweitens eignen sich nicht alle Lezithinsorten dafür. Je reiner das Lezithin, umso unwirksamer. Das legt den Verdacht nahe, dass die Wirkung nur an eine Beimengung des Lezithins geknüpft ist.

5. In neuerer Zeit beschäftigen wir uns mit der Auflösung durch Milchsäure. Auch sie wird bei 56—58° vorgenommen und erfordert einige Zeit. Man kann 5 g Bazillen in 100 g 1% Milchsäurelösung auflösen. Es tritt nicht, wie beim Neurin, eine vollkommene Lösung ein, sondern mehr eine Emulsionierung, die man aber dann durch geeignete, nicht eingreifende Mittel in eine Lösung überführen kann. Dieses Präparat enthält alle immunisierenden Substanzen. Eine Verseifung des Fettes wird vermieden. Es wird uns fürderhin mit allen seinen Modifikationen beschäftigen.

Durch das Lezithin tritt schon eine nennenswerte, aber keine vollkommene Entgiftung ein. Man kann eine solche aber durch Gehirnzusatz (Mensch) in allen Präparaten herbeiführen.

Ich will nicht unerwähnt lassen, dass Noguchi und Zeuner z. T. nach ähnlichen Prinzipien vorgegangen sind. Eine Nachprüfung ihrer Methode zeigte uns, dass dadurch die immunisierenden Substanzen zu sehr geschädigt werden. Eine Verseifung des Fettbestandteils muss auf alle Fälle vermieden werden.

Die Zukunft muss zeigen, ob man durch eine aktive oder passive Immunisierung mit diesen Stoffen weiterkommt.

d) Aktive Immunisierung.

Eine Schutzimpfung ist beim Menschen nicht erprobt. Dagegen wird eine solche in der Bekämpfung der Rindertuberkulose angewandt. Ihr Erfinder ist Behring. Er nennt seine Methode Bovovakzination.

Behring geht dabei von der Anwendung eines Menschentuberkelbazillenstammes aus, der für Rinder nicht virulent ist. Deshalb brauchen die Bazillen nicht abgetötet zu werden. Und das ist sicherlich ein Vorteil. Es ist also ein für Rinder abgeschwächtes Virus. Nur dass hier die Abschwächung nicht künstlich durch Menschenhand, sondern durch die Natur selbst vorgenommen worden ist. Durch das lange Verweilen in menschlichen Organismen hat dieser Stamm offenbar seine Rinderpathogenität eingebüsst.

Da die Möglichkeit, den Menschen vom Rinde her zu infizieren, erwiesen ist, so bedeutet eine rationelle Rindertuberkulosebekämpfung zugleich eine wichtige Waffe im Kampfe gegen die menschliche Tuberkulose. Und deshalb ist die Entdeckung dieser Schutzimpfung, mag man einstweilen über ihre Erfolge denken, wie man will, eine Grosstat.

Die Kälber bekommen den Impfstoff einmal kurz nach der Geburt in die Vene gespritzt. Dann wird die Impfung nach einigen Monaten wiederholt. Die Impfung ist in verschiedenen Ländern in grossem Massstabe durchgeführt. Von einigen Seiten berichtet man über sehr gute Erfolge. Von anderen Seiten wird der Wert der Impfung angezweifelt: die Impfung solle nur ein Jahr schützen. Auch hat man gezeigt, dass der Schutz im Experimente zu durchbrechen ist. — Dass man durch allzugrosse Dosen jede Immunität durchbrechen kann, ist eine bekannte

Tatsache. Die Hauptfrage ist: bewährt sich die Immunität für die Praxis? Und das tut sie in der Tat. Man vergleiche nur die glänzende Statistik Ebelings aus Mecklenburg.

Nachdem Behring die Möglichkeit der Rinderimmunisierung gezeigt hatte, ist dann auch von andern Seiten eine Rindertuberkuloseschutzimpfung ausgearbeitet worden. So namentlich von Koch (Tauruman), Klimmer, u. a. Das Prinzip ist dasselbe und die Erfolge sind nicht besser. —

Es fragt sich nun, ob man nicht auch an eine Schutzimpfung des Menschen denken soll. Zwei Tatsachen könnten dazu ermutigen: Erstens die beim Menschen festgestellte, durch Überstehung einer leichten Infektion erzeugte, oft enorm starke Immunität. Und zweitens die Möglichkeit, bei dem so tuberkuloseempfänglichen Meerschweinchen durch unschädliches nicht lebendes Material Immunität zu erzeugen (Deycke und Much).

Nun hat man gemeint, selbst wenn man in den Besitz eines absolut unschädlichen und sicher wirksamen Stoffes gelangte, der ebenso wie beim Meerschweinchen auch beim Menschen hülfe, die Einführung einer Schutzimpfung doch scheitern würde an der Schwierigkeit einer einwandsfreien Statistik, aus der Erfolg oder Nichterfolg entnommen werden könnte. Der Beweis müsste natürlich aus einer Statistik gebracht werden, und diese kann wiederum nur nach einer sehr langen Zeit wegen des chronischen Verlaufes der Krankheit abgelesen werden. An Statistiken ist schon manches gescheitert.

Wer so spricht, kennt die Welt. Und es ist möglich, dass er Recht behält. Es hat aber immer noch Leute gegeben, die man gemeiniglich unter dem Namen Idealisten verspottet, und deren Kennzeichen es ist, auch dann noch nach der Durchführung einer Idee zu streben, wenn die Dinge in der Welt ganz und gar gegen eine Durchführbarkeit sprechen. Und solche Idealisten haben in der Tat meistens das Allergrösste vollbracht. Scheint doch die Welt in der man arbeitet, unter dem Paradoxon zu stehen: Je unlösbarer ein Problem erscheint, umso grösser ist es.

Und ich meine, man sollte in der Tat dieses Problem nicht aus den Augen lassen. Auf Augenblickserfolge hat man dabei natürlich nicht zu rechnen. Ein Einzelner wird es auch nicht erreichen können. Aber es wäre das Letzte, was zu erreichen wäre, da die hygienischen Mittel allein niemals zum Ziele führen werden. Und „das Letzte wär das Höchsterrungene".

Sach-Register.

Die nebenstehenden Ziffern bedeuten die Seitenzahlen.

Agglutination 122 f.
  Aggressin 52 f., 193, 194.
Antikörper, der 108 f.
  gegen Eiweiss 108 f.
  gegen Fette 113 f.
  gegen Lipoide 113 f.
Antimeristem 228.
Antitoxin 19.
  Antitoxin - Toxin 38 f.
  Übergang auf das Kind 41 f.
Arsenobenzol 223.
Bakteriozidine 56 f.
  unspezifische 56, 57.
  humorale und leukozytäre 57, 59.
  spezifische 59 f.
  Grenzen des bakteriz. Prinzips 78.
  Diagnostische Verwertung 130 f.
  Technisches 196.
Botulismus 36.
Chemotherapie 222.
Cholera, Diagnose 129, 133.
  Therapie 200 f.
Colierkrankungen 204.
Diphtherie 16 f.
  Diphtheriegift 16 f.
  Diphtherieantitoxin 19 f.
  klinische Erfahrungen mit dem Antitoxin 21.
  Dosis und Applikation des Antitoxins 27.
Dysenterie 34.
  Antitoxin 34, 35.
Echinokokkendiagnose 170.
Eiweissdifferenzierung
  durch Präzipitation 119 f.
  durch Komplementbindung 154.
  durch Überempfindlichkeit 179.
Endotoxin 44 f.
  Wirkungsweise der Endotoxinbakterien 44 f.
  Endotoxin und artfremdes Eiweiss 46 f.
  Endotoxinbakterien 44 f.
  Vernichtung der Endotoxine 65 f., 70.
  Endotoxinbakterienkrankheiten 200 f.
Geisslersche Reaktion 187.
Gonokokkenkrankheiten
  Vakzinetherapie 197 f.
Hämolyse
  spezifische durch Antikörper 144 f.
  durch Schlangengifte 189 f.
Herxheimersche Reaktion 202.
Immunität
  Beziehungen zur Virulenz 2 f.
  Abhängigkeit von individuellen Verhältnissen 4 f.
  Relativität der Immunität 6 f.
  angeborene Immunität 9 f.
  erworbene Immunität 9 f.
  aktiv und passiv erworbene Immunität 10 f.
Immunisierung
  gegen Gifte 19.
  gegen Krankheitserreger aktiv 72 f.
  gegen Krankheitserr. passiv 78 f., 81.
  Methodologisches 193 f.
Komplement
  Titration 148.
  Wirkungsweise 131.
Komplementbindung
  spezifische 149 f.
  Technik 154 f.
  unspezifische 157.
  Technik der Wassermannschen Reaktion 165.
Lepra 226.
Maligne Tumoren
  Immunität 225.
  Diagnose 180, 226.
  Therapie 228.
Maul- und Klauenseuche 230.
Meiostagminreaktion 179 f.
Milzbrand 228.
Much-Holzmannsche Reaktion 184 f.
Nahrungsmittelverfälschung (Nachweis) 121 f.
Nastin 229.

Opsonine
Allgemeines 66.
diagnostische Verwertung 136 f.
Technik der Opsoninreaktion 139 f.
Paratyphus 204.
Pest 212
Pfeifferscher Versuch 133, 134.
Phagozytose 61 f.
Pneumokokkenkrankheiten 208.
Pocken 213.
Polyvalenz 47.
Präzipitation 114 f.
Rinderpest 231.
Rindertuberkulose 75, 231, 252.
Rotz 229.
Saponin 190.
Säuglingsernährung 117.
Schlangengifte 36 f.
Antitoxin 37 f.
Cobragift 189 f.
Schweinerotlauf 230.
Schweineseuche 232.
Sensibilisierte Bakterien 203, 247.
Spinale Kinderlähmung 217.
Staphylokokkenkrankheiten 211.
Therapie 197 f.
Streptokokkenkrankheiten
Verhalten der Streptokokken zu Bakteriozidinen 57 f.
Virulenz 206.
Therapie 207.
Opsoninreaktion zur Unterscheidung 138.
Giftbildung (?) 50 f.
Endocarditis lenta 87.
Syphilis
Diagnose 157.
Überempfindlichkeit 219.
Therapie 222.
Tetanus 27 f.
Toxin 27 f.
Antitoxin 31.
Bewertung des Serums 32 - 33.
Tollwut 214.
Schema einer Behandlung 217.
Toxine 13 f.
Geschichte der Gifte 13.
Toxinbakterien 13 f.
Toxin-Antitoxin 38 f.
Tuberkelbazillen
Artgleichheit 231.
Eiweiss 250.
Fett 250.
Neurintb. 251.
Lezithintb. 251.
Milchsäuretb. 251.
Tuberkelbazillenpräparate von Deycke und Much 248.
Tuberkulin, Alt 245, Neu 246, R 246, Beranek 247, Perlsucht 243, Rosenbach 247, -Entgiftung 248.
Tuberkulinreaktion 170 f.
Tuberkulintherapie 244.
Tuberkulose
Immunität 237.
Infektion 234.
Schwindsuchtenstehung 240.
Therapie 242.
Typhus
Fickersches Reagenz 122.
Gruber-Widalsche Reaktion 125, 127f.
Immunisierung gegen 202 f.
Diagnose 122, 127, 133.
Therapie 202.
Typhusbazillen und Bakteriozidine 57 f.
Überempfindlichkeit
die Erscheinung als solche 89 f.
gegen Serum 91 f.
bei Urticaria 94.
bei Pollenkrankheit 94.
bei Eklampsie 95.
bei Vakzineinfektion 96.
bei Tuberkulose 96 f.
bei Typhus 98.
bei Syphilis 99.
Erklärung 99 f.
Überempfindlichkeit und Infektion 102 f.
Zweck 104.
Überempfindlichkeitsreaktion 170 f.
Vakzinetherapie
Allgemeines 83 f.
Technisches 197 f.
Virulenz
Wechselverhältnis zur Immunität 2 f.
Steigerung 48.
Prüfung 73.

WELLCOME LIBRARY

Curt Kabitzsch (A. Stuber's Verlag), Würzburg.

Immunität, Tatsachen und Aussichten.

Von **Dr. Hans Much,**
Oberarzt am Eppendorfer Krankenhaus in Hamburg.

Einzelpreis Mk. 1.70.

Eine vorzügliche Darstellung des heutigen Standes der gesamten Immunitätsforschung, die zur kurzen Orientierung für den praktischen Arzt bestimmt und in den Würzburger Abhandl. aus dem Gesamtgebiet zur prakt. Medizin, IX. Bd., als Heft 6/7 (Doppelheft) erschienen ist.

Beiträge zur Klinik der Tuberkulose.

Unter Mitwirkung zahlreicher Gelehrten
herausgegeben von **Dr. Ludoph Brauer,**
ärztl. Direktor des allgem. Krankenhauses Eppendorf in Hamburg.

Subskriptionspreis pro Band Mk. 16.—.

Bisher liegen 17 komplette und 2 Supplement-Bände vor. Band 18 im Erscheinen.

Die Subskribenten erhalten das

„Internat. Centralblatt für die gesamte Tuberkulose-Forschung"

unberechnet geliefert. Letzteres kann auch apart bezogen werden.
Preis für den Jahrgang (12 Nummern) **Mk. 16.—**. (I. Jahrgang **Mk. 8.—**, II. und III. Jahrgang je **Mk. 12.—**.)

I. Supplementband.

Kjer-Petersen, Über die numerischen Verhältnisse der Leukozyten bei der Lungentuberkulose. Mit einer Einleitung über Zählung der Leukozyten und deren Zahl bei Gesunden. Physiologisch-klinische Untersuchungen.
Preis für Abonnenten **Mk. 7.—**, für Nichtabonnenten **Mk. 8.40.**

II. Supplementband:

Röntgenatlas der Lungentuberkulose.

Von

Dr. Otto Ziegler, Dirigierender Arzt der Heilstätte Heidehaus bei Hannover.
und
Dr. Paul Krause, 1. Assistenzarzt der Heilstätte Heidehaus bei Hannover.

61 Röntgenaufnahmen der Lungentuberkulose in den verschiedensten Stadien in photogr. Wiedergabe mit 61 Seiten erklärendem Text und einer Einleitung.
Vorzugspreis für Abonnenten der Brauer'schen Beiträge Mk. 30.—, sonst Mk. 40.—.

Klinische und experimentelle Studien zur Pathologie und Therapie der Tuberkulose im Kindesalter.

Von **Dr. Bauer** und **Dr. Engel.** I. Über das Verhalten der kindlichen Tuberkulose gegen Tuberkulin. II. Über Immunitätsvorgänge bei der Tuberkulose. III. Tuberkulose-Immunität und spezif. Therapie. — Mit 11 Tafeln und 4 Abbildungen im Text. Preis brosch. Mk. 6.50, geb. Mk. 7.50.

Mediz. Klinik.: Eine *wertvolle Ergänzung* des Bandelier-Roepkeschen Buches *für die Kinderpraxis* und für jeden, der beim Kinde Tuberkulin anwenden will, *unentbehrlich.*

Hauttuberkulose (Lupus vulgaris etc.) einschliesslich Tuberkulide und Lupus erythematodes

von Dr. S. Jessner, Königsberg i. Pr. (Dr. Jessner's Dermatologische Vortr., Heft 21). Preis brosch. M. 1.30.

Indikationen und Kontraindikationen des Hochgebirges.

Von Dr. F. Jessen in Davos. (Würzburger Abhandl. a. d. Gesamtgebiet der prakt. Medizin. VI. Bd., 12. Heft.) Einzelpreis 75 Pfg.

Die Übertreibungen der Abstinenz.

Eine diätetische Studie für Mediziner und Nichtmediziner. Von **Dr. Wilhelm Sternberg,** Spezialarzt für Zucker- und Verdauungskranke, Berlin. Preis brosch M. 2.40.

Ärztliche Beredsamkeit.

Von Dr. med. **Henry Hughes,** Arzt in Bad Soden.
Preis brosch. M. 1.—.

Der Verfasser gibt jenen Kollegen, die der Redegewandtheit ermangeln, eine Anleitung, in so manchen schwierigen Fällen, welche die Ausübung der Praxis bringt, zur rechten Zeit das rechte Wort zu sagen.

„Bayer. ärztl. Korresp.-Blatt."

Nahrungsmitteltabelle

zur Aufstellung und Berechnung von Diätverordnungen für Krankenhaus und Praxis. Von Dr. **H. Schall** und Dr. **A. Heisler.** Dauerhaft ausgestattet und mit Register versehen. 2. verbesserte Auflage. Preis M. 2.50.

Curt Kabitzsch (A. Stuber's Verlag), Würzburg.

Frühdiagnose und Tuberkulose-Immunität

unter Berücksichtigung der neuesten Forschungen: Konjunktival- und Kutan-Reaktion, Opsonine etc., speziell der Therapie u Prognose der Tuberkulose. **Ein Lehrbuch für Ärzte und Studierende** von **Dr. A. Wolff-Eisner-Berlin**, Arzt innere Krankheiten und Bakteriologe des städt. allg. Krankenhauses „Friedrichshain", Berlin. Mit einem Vorwort von G **Med.-Rat Prof. Dr. H. Senator** und **Geh. Med.-Rat Prof. Dr. A. Wassermann.** 24 Bg., mit 7 farb., 1 schwar Tafel, 14 lith. Kurventafeln und zahlreichen Abbildungen und Kurven im Text. **Zweite erweiterte und verbesserte Aufla**

Preis brosch. Mk. 12.—, gebunden Mk. 13.50.

☛ Insbesondere **die theoretische Seite der Tuberkullnwirkung und Immunisierung** ist in diesem We ausführlich behandelt, das zur Einführung für alle jene bestimmt ist, die sich eingehender mit Tuberkulose-Studien befassen woll

Neu! Die Klinik der Tuberkulose. Neu!

Ein Handbuch der gesamten Tuberkulose für Ärzte und Studierende.

Von

Dr. B. Bandelier,
Chefarzt der Lungenheilanstalt Schwarzwaldheim-Schömberg,

Dr. O. Roepke,
Dirig. Arzt der Eisenbahn-Heilstätte in Melsungen.

gr. 8⁰ 30 Bg. Brosch. Mk. 9.50, geb. Mk. 10.70.

Eine neuere, **vollständig**, abgerundete, übersichtliche klinische Darstellung aller tuberkulösen Organerkrankung **die dem Praktiker zeigt, was nach dem gegenwärtigen Stand der Wissenschaft in jedem Tuberkulosefall a besten geschehen kann und am ehesten geschehen muss.** Aber auch den **Klinikern**, den **Vertretern der v schiedenen Spezialdisziplinen**, den **beamteten Ärzten, insbesondere auch den Heilstätten- und Tuberkulo Ärzten bietet das Werk als Nachschlagebuch** altes in bewährter, neues in kritischer Form. Der Preis ist **auss gewöhnlich niedrig.**

Lehrbuch der spezifischen Diagnostik und Therapie der Tuberkulose

für Studierende und Ärzte.

Dr. B. Bandelier,
Chefarzt d. Sanatoriums Schwarzwaldheim-Schömberg.

Von

Dr. O. Roepke,
Dirigierender Arzt der Eisenbahn-Heilstätte Melsunge

☛ **Fünfte erweiterte und verbesserte Auflage.** ☚

Mit einem Vorwort von **Prof. Dr. R. Koch**, Exzellenz.

gr. 8⁰. 19 Bogen mit 1 farbigen lith. Tafel, 19 Temperatur-Kurven auf 5 lith. Tafeln und 4 Abbildungen im Text. Preis brosch. M. 6.60, geb. M. 7.80.

Von diesem Buche sind **in knapp 3 Jahren schon 5 Auflagen** notwendig geworden, kein geringerer als R Koch sagt im Vorwort zur 3. Auflage, dass es **„einen zuverlässigen Führer bildet für alle diejenigen, welche spezifische Behandlung selbst ausüben wollen".** Die Forschungsergebnisse sind bis in die neueste Zeit berücksich und den grossen Erfahrungen der Verfasser entsprechend kritisch gewürdigt.

Die Verhütung und Bekämpfung der Tuberkulose als Volkskrankhei

Ein Vortrag von **Dr. B. Bandelier**, Chefarzt des Sanatoriums Schwarzwaldhei Schömberg. **6.—10. Tausend.**

Einzelpreis 30 Pfg., in Partien von mindest. 50 Exempl. à 20 Pfg.

Die populär geschriebene Broschüre des erfahrenen Heilstättenarztes **enthält auch für den Arzt manchen Hi weis, wie dem Lungenkranken sein Zustand geschildert** und die Wege zur Heilung, sowie seiner Umgebung u dem Laien überhaupt die Mittel zur Verhütung der Lungentuberkulose klar gemacht werden können.

„Strassburger Ärztl. Mitteilungen."

Krankheitszeichen und ihre Auslegung.

Von **James Mackenzie,** M. D. M. R. C. P.,
autorisierte Übersetzung aus dem Englischen
herausgegeben von
Professor Dr. **Joh. Müller,** Direktor des allgem. Krankenhauses, Nürnberg.

Brosch. Mk. 5.—, geb. Mk. 6.—.

☛ Ein auf 20jähriger Erfahrung beruhendes Werk, das ein ganz **neues System der Symptomatologie** innerer K krankungen bietet und den **praktischen Arzt** zur sorgfältigsten Beobachtung der Reflexsymptome anleitet, einfache und praktisc Methoden, **die ihm mehr nützen als die verwickelten Methoden des Laboratoriums.** Es bringt eine durchaus neue, geistvol Erklärung der Symptome der Eingeweide-Erkrankungen und wird deshalb **den Forscher** nicht minder interessieren.